

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1966 - N° 201

MONOAMINES ET SOMMEILS

Etude polygraphique, neuropharmacologique et histochimique
des états de sommeil chez le chat.

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 16 Décembre 1966

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

François DELORME

Ancien Elève de l'Ecole de Santé Militaire

né le 27 Avril 1939

à TUNIS (Tunisie)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1966 - N° 201

MONOAMINES ET SOMMEILS

Etude polygraphique, neuropharmacologique et histochimique
des états de sommeil chez le chat.

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 16 Décembre 1966

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

François DELORME

Ancien Elève de l'Ecole de Santé Militaire

né le 27 Avril 1939

à TUNIS (Tunisie)





Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Doyens Honoraires

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Conseiller Administratif

M. H. PRUVOST

Professeurs Honoraires

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - GARDIN -
GATE - MARTIN - CARRIELLE - SANTY -
DUCLOS - CUILLEMINET - HERMANN -
ROCHET - POLOSSON - ENSELME -
WERTHEIMER - SARROUY -

Professeurs

MM. J. CIBERT	Clinique Urologique	MM. P. MONNET	Clinique médicale infantile B
P. PONTIUS (détaché à Beyrouth)	Physique Biologique	J. CHATONNET	Physiologie B
M. CHAMBON	Chimie Organique et Toxicologie	P. GUINET	Clinique endocrinologique
F. FAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B	H. COLLET (1)	Chimie générale et pharmaceutique
R. FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires	A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie orthopédique
P. CROIZAT	Clinique médicale C	Ch. FREIDEL	Clinique stomatologique
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A	J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles
L. REVOL	Pharmacie galénique	J. DORCHE	Matière médicale et Législation pharmaceutique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale	L. MANSUY (1)	Neurochirurgie
J. BOURRET	Médecine du Travail	L. REVOL (1)	Hématologie
M. LEVRAT	Clinique médicale A	J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
R. SOHIER	Bactériologie	L.-P. DUMONT	Histologie et Embryologie
G. NETTEN	Botanique et cryptogamie	H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C	L. FERROT	Chimie
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique	J.F. CIER	Physiologie A
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie	J. FERRIN	Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie	P. GOINARD (1)	Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique	P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie cardiaque
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie	M. PONT (1)	Médecine générale
L. PAUFQUE	Clinique Ophtalmologique	J. TRAEGER (1)	Pathologie métabolique et rénale
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie	J. MATHIEU	Clinique gynécologique
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie	G. FAUCON	Biologie médicale et Pharmacodynamie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	A. BERTOYE	Clinique des Maladies Infectieuses
M. DARGENT	Clinique carcinologique	G. VIGNON	Hydrologie thérapeutique, climatologie et Ecologie sociale
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine		
A. GUICHARD	Anatomie pathologique	D. VINCENT	Biochimie appliquée
P. GIRARD	Pathologie générale et expérimentale	A. CIER	Pharmacodynamie
M. GIRARD	Clinique médicale D	L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
M. LATARJET	Anatomie	X.	Pathologie chirurgicale
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B	X.	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
A. VACHON	Pathologie médicale	X.	Physiologie et Pathologie obstétricales
P. GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires	X.	Hygiène et Action sanitaire et sociale
J. PAPILLON	Radiologie		
M. JEUNE	Clinique médicale infantile et Hygiène du 1er âge		
A. CONTN	Thérapeutique		

(1) Professeurs à titre personnel.

Professeurs sans chaire

MM. ROMAN	Parasitologie	MM. DESPIERRES	Médecine générale
FEROLDI	Anatomie pathologique	CARIN	Parasitologie
MORET	Physique biologique	TOLOET	Médecine du Travail
ODDOUX	Botanique et cryptogamie	THIVOLET	Hygiène
de SOLLIERS	Chimie analytique	MALLEIN	Chimie analytique

Maitres de conférences agrégés titulaires

MM. CREYSSEL R.	Chimie biologique	MM. MARET	Chirurgie générale
PINET	Electro-radiologie	VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie	CHOLLAT	Electro-radiologie
DESCOTES	Chirurgie générale	FLEURETTE	Bactériologie
JOUVET	Pathologie expérimentale	FLANDROIS	Physiologie
PEYRIN	Physique biologique	MOREL	Hématologie
TOMMASI	Anatomie pathologique	TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BUFFARD	Electro-radiologie	FREDERICH	Pharmacologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique	DAUDET	Chirurgie infantile
de MOURGUES Fr.	Stomatologie	BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
NAUSSAC	Maladies infectieuses	LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
REBOUILLAT	Chirurgie générale	BOUVIER	Rhumatologie
ROMAGNY	Pédiatrie	FREYCON	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale	LAPRAS	Neuro-chirurgie
DELEUZE	Anesthésiologie	PELLET	Physiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique	DUQUESNEL	Electroradiologie
MICHEL	Anesthésiologie	DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture	MOULIN	Dermato-Vénérologie
MICHOULIER	Chirurgie générale	PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phthisiologie
COLOMBE	Dermatologie	PALLIARD	Médecine générale et Thérapeutique
LAMBERT	Médecine générale	MORGON	O. R. L.
FRIES	Médecine générale	PAUPERT-RAVAULT M.	Ophthalmologie
GILLY	Pédiatrie	MOTIN	Anesthésiologie
ROBERT	Médecine générale	PASQUER	Médecine générale et Thérapeutique
BOUCHET	Anatomie	VAUZELLE	Anatomie pathologique
BETHENOD	Pédiatrie	CZYBA	Histologie et Embryologie
CERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie	CABANAC	Physiologie
KALB	Pneumo-phthisiologie	TOURAINÉ	Pneumo-phthisiologie
LARBRE	Pédiatrie	BEL	Médecine générale et Thérapeutique
SOUSTELLE	Chirurgie générale	CHARVET	Gynécologie obstétrique
VIALA	Médecine générale	MAYER	Cancérologie
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie	SISTERON	Chirurgie thoracique et Cardio-Vasculaire
GIROD	Histologie et embryologie	BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
GRAS	Chimie biologique	VILLIERS	Chirurgie générale
COLIN	Médecine légale	LOUISOT	Chimie biologique
BERTRAND	Chimie biologique	COURJON J.	Neuro-Psychiatrie

Maitres de Conférences agrégés stagiaires

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie	MM. ROLLET	Pharmacie galénique
RIFPAT	Hygiène	BIZOLLON	Physique

Agrégés en exercice

MM. BONAMOUR	Ophthalmologie	MM. FAYASSE	Orthopédie
FRANCILLON	Chirurgie générale	GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
NOTTER	Gynécologie obstétricale	PERRIN André	Médecine générale
DE MOURGUES G.	Chirurgie générale	NORMAND	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique	MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-Psychiatrie	MORNEX	Médecine générale
DEVIC	Médecine générale	CHASSARD	Electro-radiologie
SAUBIER	Chirurgie générale	GARMER	Obstétrique
DURAND	Urologie	DUMAS	Stomatologie
HUGONNIER	Ophthalmologie	SCHNEPP	Orthopédie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie	NOEL	Médecine générale
GARDE	Médecine générale		

Examinateurs de la thèse :

- Président : M. le Professeur J. F. CIER
- Assesseurs: MM. A. CIER
- G. FAUCON
- M. JOUVET

A MES PARENTS.

A MON FRERE.

A MA FAMILLE.

AU PRESIDENT DE NOTRE JURY

Monsieur le Doyen J. F. CIER

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre Jury, et de l'intérêt qu'il porte à notre travail.

Qu'il veuille accepter l'expression de toute notre reconnaissance et de notre grand respect.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur A. CIER

Professeur de Pharmacie Chimique et Pharmacologique.

Nous lui sommes reconnaissant de l'intérêt qu'il a porté à nos travaux dans le Laboratoire. Ses grandes qualités de chercheur et sa connaissance des problèmes des Monoamines et du sommeil rendent plus importante la gratitude que nous lui devons.

Qu'il nous soit permis de lui témoigner notre admiration et notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur G. FAUCON

Professeur de Biologie médicale et Pharmacodynamie.

Il nous fait l'honneur de bien vouloir nous juger.

Nous le prions de croire à nos sentiments reconnaissants et respectueux.

A NOTRE MAÎTRE

Monsieur le Professeur Agrégé M. JOUVET.

Nous lui dédions tout particulièrement ce travail, car il sait tout ce que nous lui devons.

Il nous a accueilli avec bienveillance dans son Laboratoire , et nous a communiqué sa passion pour la recherche, pour la rigueur scientifique et pour le travail. Il nous a inspiré ce travail et nous a particulièrement suivi tout au long de sa réalisation.

Qu'il reçoive ici l'expression de notre admiration et l'hommage de notre profonde gratitude.

A Madame le Docteur Danielle JOUVET.

Attachée de Recherche au C.N.R.S.

A Madame Claude PIN

Histologiste

A M, M. les DOCTEURS

M, JEANNEROD, J. MOURET, P. VIMONT-VICARY ;

P. BOBILLIER, J. P. PUJOL.

A Monsieur le Médecin Capitaine M. RIOTTE

A Monsieur VERCHERE

Qui nous ont fait bénéficier de leur expérience.

A NOS AMIS DU LABORATOIRE :

Mademoiselle M. L. de FROMONT.

Mesdames M. OLIVIE et M. P. JOLI.

Mademoiselle S. SEGUIN

Mesdemoiselles M. VEZIAN et A. M. GUERPILLON.

Mademoiselle D. DUSAN.

Messieurs J. RENAULT, B. ROUSSEL, J. L. FROMENT,
J. PEREYTHON, A. BUGUET.

Monsieur ZURCHERE

Nous les remercions de l'aide qu'ils nous ont apportée dans nos travaux expérimentaux et dans nos enregistrements.

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A Monsieur le Médecin Colonel GROSSETETE

Bactériologiste des Hôpitaux des Armées,

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire.

A nos Maîtres
de la Faculté de Médecine de Lyon
des Hôpitaux Civils
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A Monsieur le Médecin Colonel PAPET
Chef du Service d'Electroradiologie

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel ROUMAGOUX
Chef du service de Pneumophtisiologie

A Messieurs les Spécialistes et Assistants du Service d'Electroradiologie

Qu'il nous soit permis de leur exprimer notre extrême gratitude et notre respectueuse admiration.

- INTRODUCTION -

ETAT ACTUEL DE LA PHYSIOLOGIE DES ETATS DE SOMMEIL.

Pendant longtemps le sommeil a été considéré comme un processus cyclique, comportant des stades électroencéphalographiques (E.E.G.) différents (RHEINBERGER et JASPERS, 1937 - HESS, 1953 - LOOMIS et al., 1938 - KLEITMAN, 1939).

Après la mise en évidence du sommeil avec activité corticale rapide (activated sleep : DEMENT, 1958 - ou sommeil paradoxal (S.P.) : JOUVET 1959) il a fallu rattacher ou distinguer ce phénomène des stades déjà connus. Pour certains, le sommeil paradoxal fut alors considéré comme un degré "plus profond" de l'invasion d'un processus hypnique unique.

Mais diverses données phylogénétiques, ontogénétiques et fonctionnelles, renforcées par les données structurales ont permis de proposer la dissociation du sommeil en deux états distincts (JOUVET 1961) : le sommeil lent (S.L.) et le sommeil paradoxal.

A - Données phylogénétiques (KLEIN, 1963). Toutes les espèces ne présentent pas les mêmes états de sommeil. Le sommeil paradoxal (S.P.) en effet n'est pas universel, il est absent chez les reptiles (tortue) et ne fait son apparition que chez les oiseaux chez qui il est rudimentaire et ne représente que 0,5 % du sommeil total. Par contre chez tous les mammifères, il peut être facilement mis en évidence et son taux s'élève de façon importante chez les animaux à la mamelle

B - Données ontogénétiques (VALATX, 1963). Le S.P. est en effet un état de sommeil ontogénétiquement plus ancien que l'état de sommeil lent. Il peut survenir immédiatement après l'éveil et alterner avec celui-ci, et cela dès la naissance. Enfin, il existe au cours de la maturation une évolution inverse des deux états de sommeil : le S.P. diminue en fréquence et en proportion relative, alors que le sommeil lent qui ne représente que 10 % du sommeil total à la naissance augmente progressivement pour représenter 70 % du sommeil comportemental de l'animal adulte.

C - Données fonctionnelles (VIMONT, 1964). La privation sélective de S.P. entraîne, au cours de la récupération, une augmentation importante des phases paradoxales, et même, après de très longues privations, le S.P. peut survenir immédiatement après l'éveil. Ce résultat démontre ainsi que le S.P. semble constituer un état relativement autonome et indépendant du S.L. puisqu'il peut apparaître sans celui-ci. Ces faits peuvent être rapprochés de certains cas pathologiques où le S.P. survient immédiatement après l'éveil, sans phase de S.L. préalable, c'est le cas de certaines narcolepsies décrites par RECHTSCHAFFEN et al., 1963.

D - Données structurales. Les apports des recherches récentes permettent de confirmer cette dualité d'existence et d'origine des deux états de sommeil. Ces données représentant une base importante pour notre travail, nous les développerons plus amplement.

Le problème du sommeil est actuellement une question en pleine évolution et parmi les nombreuses hypothèses souvent contradictoires, l'accord semble exister sur deux faits bien établis.

Le sommeil ne constitue pas une phase de relaxation passive du système d'éveil mais au contraire nécessite la mise en jeu de mécanismes actifs dépendant de structures "hypnogènes".

Les structures responsables des deux états de sommeil semblent surtout concentrées au niveau du tronc cérébral inférieur.

I - Théorie passive - Théorie active.

Lorsque le système d'éveil fut mis en évidence en 1949 par MORUZZI et MAGOUN, on pensa qu'il n'était pas besoin d'imaginer l'existence de structures responsables du sommeil et on l'expliqua par une relaxation passive du système d'éveil, relaxation mise en jeu soit par fatigue neuronale, soit par déafférentation (historique in MORUZZI, 1964). Cette théorie n'explique pas pourquoi, s'il s'agit de fatigue, le chat normal dort régulièrement 70% du temps, ni pourquoi on peut provoquer le sommeil par stimulation, mais surtout cette théorie n'apporte aucune explication à la possibilité de réaliser des insomnies expérimentales.

Il a donc fallu envisager des théories actives qui peuvent être résumées de la façon suivante :

- s'il existe des structures "hypnogènes" dans le cerveau, il doit être a priori possible de créer des insomnies en les détruisant. Donc la délimitation de ces structures "hypnogènes" consistera en la réalisation de la plus petite lésion entraînant l'insomnie la plus prolongée.

Cette technique est infiniment préférable à la mise en évidence de système "hypnique" par stimulation car il n'existe pas de zone de l'encéphale, qui, stimulée n'ait pas provoqué l'apparition d'activité E.E.G. de sommeil. On a, en effet, successivement considéré comme structures hypnogènes : le cortex cérébral, l'hippocampe, le thalamus médian, la région pré-optique, les corps mamillaires, les tegmentums pontique et bulbaire, le cervelet et même la formation réticulée activatrice (réf. in JOUVET 1965).

La non spécificité des stimulations centrales hypnogènes peut s'expliquer de la façon suivante :

- d'une part il est difficile de démontrer que le sommeil soit induit par les stimulations ou qu'il survienne spontanément car l'animal d'expérience est presque toujours le chat chronique dont la tendance naturelle à l'endormissement est bien connue.

- d'autre part les stimulations peuvent porter non seulement sur les corps cellulaires, mais aussi sur les axones afférents et efférents.

Enfin, dans la plupart des cas, la fréquence de stimulation utilisée est artificielle et bien souvent identique à la fréquence des fuseaux spontanés du sommeil (6 à 10 cycles par seconde).

II - PREUVES DE L'EXISTENCE DES MECANISMES ACTIFS HYPNOGENES.

A - Les insomnies expérimentales par lésion.

Les insomnies expérimentales par déconnection du système d'éveil mésencéphalique des structures synchronisatrices caudales ponto-bulbaires (préparation médio pontine prétrigéminal - M.P.P.). Après une section totale de l'encéphale au niveau médio-pontin prétrigéminal, on observe une augmentation de la vigilance (80 % au lieu de 30 % du temps d'enregistrement). Ces résultats sont en faveur de l'existence, en arrière de la section médio pontine, de structures antagonistes de l'éveil. La délimitation de ces structures n'a pas donné de résultats très précis puisqu'on a incriminé successivement des localisations bulbaires (plancher bulbaire du IV^e ventricule) et pontiques postérieures (MORUZZI, 1964 - ROSSI, 1963).

Cependant des insomnies ont été réalisées dans le Laboratoire non par section mais par coagulation de structures particulières du cerveau (noyaux de du Raphé) (JOUVET et RENAULT, 1966). Ces résultats doivent faire l'objet de la thèse de J. RENAULT. Ils sont à rapprocher de ceux obtenus, également à Lyon, par F. MICHEL et ROFFWARG (1966) par section sagittale du tronc cérébral qui entraîne très probablement une lésion des noyaux du Raphé, vu leur extrême finesse et leur situation médiane. Ces données apparaissent particulièrement intéressantes car les noyaux du Raphé ont une structure histochimique très particulière. Ils sont en effet composés de neurones doués d'une fluorescence jaune aux rayons U.V. et de nombreux arguments pharmacodynamiques permettent de penser que ces neurones sont sérotonergiques (DALHSTRÖM et FUXE, 1964). Nous aurons l'occasion de revenir plus loin sur les travaux fondamentaux de l'école Suédoise du regretté N. HILLARP.

B - Structures responsables du sommeil lent.

Il pourrait donc exister au niveau du tronc cérébral inférieur des structures sérotonergiques, situées au niveau des noyaux du Raphé, responsables du déclenchement du sommeil lent comportemental et E.E.G. Ces données permettraient d'ailleurs d'expliquer les résultats obtenus à l'aide de la préparation médio pontine : la destruction du système du Raphé, situé en arrière du plan de section médio pontine, entraîne exactement le même pourcentage de S.L. (20 %) que celui obtenu avec la préparation médio pontine. La destruction totale entraîne, au contraire, une diminution beaucoup plus importante du sommeil lent (de 2 à 5 % de S.L. durant les 5 premiers jours).

Mais le problème du S.L. est en fait beaucoup plus complexe car on ne peut nier la participation de structures rostrales télencéphaliques qui sont impliquées sinon dans le sommeil comportemental mais dans l'activité électrique cortico sous-corticale du S.L. (JOUVET, 1962).

La décortication totale supprime en effet l'activité lente dans le tronc cérébral sans supprimer le sommeil comportemental ; des résultats récents impliqueraient plus particulièrement l'action du cortex orbitaire dans le déterminisme de l'activité lente du sommeil et non du comportement (VELASCO et LINDSLEY, 1966).

C - Structures responsables du sommeil paradoxal.

Quant au sommeil paradoxal, la délimitation des structures responsables, et par suite nécessaires à son déclenchement, a été faite au Laboratoire dès 1959 (voir référence in JOUVET, 1962). Nous rappellerons les deux expériences principales qui ont permis cette délimitation :

- l'animal pontique (ablation des structures nerveuses en avant d'un plan de section - A₂ Horsley-Clarke) continue à présenter périodiquement des phases de S.P., donc les structures nécessaires et suffisantes à cet état de sommeil sont en arrière de cette section, dans la partie basse du tronc cérébral.

- les lésions de la formation réticulée pontique suppriment totale-
ment, chez l'animal normal, l'apparition de S.P.

L'existence, au cours du S.P., de deux types de phénomènes comportementaux, toniques et phasiques, a entraîné la délimitation, à l'intérieur du tegmentum pontique, de deux types de structures responsables du déclenchement des deux types de phénomènes.

- les structures responsables des phénomènes électriques phasiques ont été étudiées dans la thèse de M. JEANNEROD, 1965. Les pointes pontogéniculo-occipitales peuvent disparaître par une coagulation bilatérale de la partie latérale paramédiane du tegmentum pontique dans sa moitié dorsale, c'est-à-dire au niveau de la portion latérale et rostrale du noyau Reticularis Pontis Caudalis, d'une partie du Reticularis Pontis Oralis, et du noyau subcoeruleus. Les travaux de l'Ecole Italienne de POMPEIANO ont en outre montré que les noyaux Vestibulaires étaient responsables des bouffées de mouvements oculaires rapides du S.P. ainsi que des décharges cloniques musculaires périphériques qui surviennent pendant l'atonie du sommeil paradoxal (POMPEIANO, 1966).

- les structures responsables de l'inhibition du tonus musculaire et des phénomènes toniques ont été localisées au niveau de la région du locus coeruleus (groupe A₆ de DAHLSTRÖM et FUXE composé de neurones noradrénergiques riches en monoaminoxydases). La destruction de cette région entraîne, en effet, une désorganisation totale du S.P. (JOUVET et DELORME 1965).

Les travaux récents de délimitation des structures "hypnogènes" effectués au Laboratoire constitueront les thèses de J. RENAULT et ROUSSEL. B Ils ont été réalisés en étroite corrélation avec nos expériences pharmacologiques et permettent de supposer que le système sérotonergique du Raphé apparaît responsable du sommeil lent (comportemental et E.E.G.) alors que les structures noradrénergiques du locus coeruleus seraient impliquées dans l'organisation et l'enclenchement du sommeil paradoxal.

Ainsi le bilan ontogénétique, phylogénétique, fonctionnel et structural semble bien révéler l'existence de deux états de sommeil. Cette hypothèse est d'ailleurs actuellement soutenue par beaucoup d'auteurs, c'est pourquoi on parle du S.P. soit comme un 3ème état du cerveau (Third organismic state of the mind) (SNYDER, 1965), soit comme le D. state (HARTMANN, 1965).

Le but de cette thèse est double, nous nous proposons d'une part d'apporter des données supplémentaires à l'hypothèse de la dualité des états de sommeil, et d'autre part de tenter d'en élucider en partie les mécanismes. Nous avons donc essayé de dissocier les deux états de sommeil par l'action de diverses substances pharmacologiques.

A priori, notre étude peut apporter des arguments en faveur de l'une ou de l'autre des théories. Si le sommeil est un processus unique on doit logiquement s'attendre à une évolution parallèle et constante des divers états : toute drogue qui augmente le S.L. doit augmenter le S.P. et inversement,

Au contraire, si ces deux phénomènes sont distincts, on doit pouvoir théoriquement les faire varier sans rapport constant et même supprimer totalement un état sans pour cela altérer l'autre.

Le mode d'action biochimique de nombreuses drogues sur le cerveau étant en partie connu, il apparaît possible enfin d'aborder le problème des mécanismes des états de sommeil sous l'angle neuropharmacologique.

Notre historique et notre bibliographie seront volontairement restreints car d'une part la connaissance de l'état de sommeil paradoxal est relativement récente et surtout, parce que notre méthode d'étude de l'action des diverses substances pharmacologiques sur les différents états de sommeil, mise au point au Laboratoire, fait appel à des enregistrements E.E.G. continus et de très longue durée. Une telle méthode, appliquée à l'action des drogues sur le sommeil, ne semble pas encore avoir été utilisé ailleurs.

Nous renvoyons le lecteur à l'étude italienne de GORI, 1961, qui est très complète et qui fait le bilan des connaissances neuropharmacologiques du sommeil avant la distinction des deux états.

Depuis la connaissance des deux états de sommeil, les études pharmacologiques ont été reprises, mais en raison des critères d'enregistrements que nous nous sommes posés, nous ne présenterons, en début de chaque chapitre, qu'une bibliographie limitée car beaucoup de travaux n'ont été réalisés qu'à l'aide de tracés discontinus, immédiatement après l'administration des drogues et sans étude prolongée dans le temps.

Cette étude s'intègre dans une suite de thèses du Laboratoire sur les problèmes du sommeil :

- A. MARSALLON (1959) - Contribution à l'étude E.E.G. de l'extinction de la réaction d'orientation.
- B. PELLIN (1960) - Sommeils et Comas.
- F. MICHEL (1962) - Le problème neurophysiologique du sommeil chez l'animal.
- D. JOUVET (1962) - La phase rhombencéphalique du sommeil ; ses rapports avec l'activité onirique.
- M. KLEIN (1963) - Etudes polygraphiques et phylogénétiques des états de sommeil.
- J.L. VALATX (1963) - Ontogénèse des différents états de sommeil.
- J. MOURET (1964) - Les mouvements oculaires au cours du sommeil paradoxal.
- M. JEANNEROD (1965) - Organisation de l'activité électrique phasique du sommeil paradoxal.
- P. VIMONT-VICARY (1965) - La suppression des différents états de sommeil.

Ce travail a déjà fait l'objet de notes préliminaires :

- Etude statistique du cycle veille-sommeil chez le chat. par F. DELORME, P. VIMONT, D. JOUVET et M. JOUVET. C.R. Soc. Biol. 1964, t. 158, p. 2128.
- Effets remarquables de la réserpine sur l'activité E.E.G. phasique ponto-géniculé-occipitale par F. DELORME, M. JEANNEROD et M. JOUVET, C.R. Soc. Biol. 1965, t. 159, p. 900.
- Suppression élective du S.P. chez le chat par les I.M.A.O. par M. JOUVET, P. VIMONT et F. DELORME C.R. Soc. Biol. 1965, t. 159, p. 1595.
- Conditions de déclenchement du S.P. par les acides gras à chaînes courtes chez le chat pontique chronique. par F. DELORME, M. RIOTTE et M. JOUVET, C.R. Soc. Biol. 1966, in press.

- Evolution des signes électriques du sommeil paradoxal au cours de la narcose au pentobarbital, par D. JOUVET et F. DELORME présentée par M. JOUVET, C.R. Soc. Biol., 1965, t. 159, p. 387.

- Locus coeruleus et sommeil paradoxal, par M. JOUVET et F. DELORME, C.R. Soc. Biol., 1965, t. 159, p. 895.

- Modulation des réponses évoquées visuelles au cours de l'activité phasique provoquée par la réserpine, par M. JEANNEROD, F. DELORME et M. JOUVET, C.R. Soc. Biol., 1965, t. 859, p. 1718.

- Organisation du système responsable de l'activité phasique au cours du sommeil paradoxal, par M. JOUVET, M. JEANNEROD et F. DELORME C.R. Soc. Biol., 1965, t. 159, p. 1599.

- Action d'un inhibiteur de la synthèse de la sérotonine (Parachlorophénylalanine) sur les états de sommeil du chat, par F. DELORME, J.L. FROMENT et M. JOUVET (en préparation).

o
o o
o

PLAN D'ETUDE

Au cours de cette étude nous envisagerons successivement :

I METHODE.

- Principe de la Méthode d'enregistrement.
- Matériel et Méthode.

II RESULTATS.

- Aspects polygraphiques des états de vigilance chez l'animal normal et chez l'animal pontique.
- Etude Neuropharmacologique.
 - Inhibiteurs, Précurseurs et Mobilisateurs des Monoamines.
 - Monoaminoxydases et Inhibiteurs des Monoaminoxydases (Etude histochimique).
 - Drogues à action cholinergique et anticholinergique.
 - Action des acides gras à chaîne courte.
 - Autres drogues.
- Sommeil Paradoxal et Activité Onirique.

III DISCUSSION GENERALE.

- Existence de neurones monoaminergiques dans le système nerveux central.
- Monoamines et Sommeils.
- Les mécanismes cholinergiques.
- Le mystère des acides gras.
- Essai de synthèse finale.
- Résumé.
- Conclusions.

PREMIER CHAPITRE

I - METHODE

PRINCIPE DE LA METHODE D'ENREGISTREMENT.

L'étude de l'action E.E.G. d'une substance pharmacologique et de son retentissement sur les différents états de sommeil ne peut s'effectuer que de façon continue, c'est-à-dire à l'aide d'un contrôle E.E.G. permanent, 24 heures sur 24. Les résultats apportés par des tracés effectués périodiquement n'apportent des renseignements que sur des types d'activité momentanée et font perdre par leur caractère fragmentaire de nombreuses informations.

Certains composés ont une durée d'action extrêmement longue (plusieurs jours pour une seule injection) comme les inhibiteurs des mono-aminooxydases et la réserpine. Une étude de l'action de ces drogues nécessite forcément un tracé de durée au moins égale à leur durée d'action sur les stocks des monoamines cérébrales.

L'utilisation de substances provoquant l'apparition de stades comportementaux et E.E.G. différents et nettement définis, tel le Ro 6861, requiert aussi l'emploi de tracés continus pour savoir ce qui revient à chaque état (E.E.G. et comportemental) et rend ainsi possible la comparaison entre les données E.E.G. et les données apportées par la biochimie.

En fait il nous est apparu comme une nécessité impérieuse de poursuivre bien au-delà nos tracés E.E.G. Il faut non seulement pouvoir étudier le tracé E.E.G. tout au long de la durée d'action d'une drogue, mais, les différents stades de l'éveil et du sommeil, stables dans les conditions normales, subissant de tels remaniements, il est capital de suivre leur évolution à long terme pour savoir si les états nouveaux apparus sont définitifs ou s'il se produit une récupération.

Une étude polygraphique de l'action d'une substance pharmacologique sur les états de sommeil doit donc comporter plusieurs phases :

A) Dans un premier temps, il est obligatoire d'effectuer un tracé de contrôle d'au moins 48 heures de façon d'une part à connaître parfaitement la périodicité de l'animal mis en expérience et pouvoir effectuer des comparaisons, et surtout pour éliminer tous les animaux qui pourraient avoir un tracé défectueux ou pouvant prêter à confusion, et éliminer ceux dont la périodicité n'est pas voisine de la périodicité moyenne effectuée après calculs statistiques au Laboratoire.

B) La deuxième phase du tracé doit durer tant qu'il y a apparition et persistance de phénomènes nouveaux et tant qu'il existe des variations sensibles des pourcentages des différents états.

C) Enfin il est nécessaire de poursuivre le tracé au moins 48 heures après la fin de l'action et le retour à des pourcentages normaux pour pouvoir déterminer s'il n'existe pas des phénomènes secondaires tel un rebond de certains états comme après une privation sélective instrumentale. Malgré ce plan nous nous sommes souvent reproché d'avoir arrêté trop tôt nos tracés et d'avoir ainsi, parfois perdu des informations importantes.

Il est bien évident qu'une telle méthode de travail semble parfois astreignante et requiert de la persévérance, de l'ordre, et des week ends au Laboratoire. Les tracés continus et en particulier les tracés nocturnes sans surveillance continue, ne sont possibles que si certaines règles d'utilisation et si certaines précautions sont rigoureusement observées. :

- impérieuse nécessité de solidariser solidement la prise mâle du câble de raccord E.E.G. à la prise femelle du chat.

- contrôle visuel en début de tracé de la vitesse de déroulement utilisée. Pour des raisons économiques, les blocs de papier de 500 pages sont utilisés au Laboratoire sur les deux faces; la nuit la vitesse 2,5 mm/sec est employée et le tracé se déroule durant 16 h 40, le jour la vitesse est double et l'autonomie est de 8 h 20.

- amplification judicieuse pour éviter une consommation d'encre trop importante et des ennuis dus au débordement de l'encre, ce qui peut entraîner l'arrêt du déroulement du papier par adhérence à la table support.

- plein d'encre complet et surtout proprement effectué.

Les autres précautions habituelles à toute prise de tracé doivent là aussi être respectées d'autant plus scrupuleusement que, vu la longueur des expériences, une simple négligence peut entraîner lors de l'interprétation de nombreuses gênes et causes d'erreur.

Il faut donc :

- effectuer soigneusement en début et en fin du tracé un calibrage correct et contrôler sa stabilité.
- noter sur le tracé toutes les données : chat, date, heure, drogue, dose/kilog., voie d'administration et stade de l'expérience (contrôle, drogue, récupération).
- noter au fur et à mesure du déroulement, en regard du tracé, le comportement.
- enfin, il faut autant que possible doubler les chaînes les plus importantes comme le cortex, l'activité musculaire et celle du noyau genouillé latéral. Certains incidents de tracés nocturnes sont généraux et entraînent en partie la perte du tracé (blocage du papier, déchirure du bloc, arrêt du moteur, etc...) mais d'autres petits incidents peuvent n'affecter qu'une seule chaîne (épuisement du réservoir d'encre, plume cassée, arrêt d'un inscripteur). Dans ce cas, le redoublement des chaînes d'enregistrement permet de ne pas perdre une information essentielle.

Malgré ces nombreuses sources d'incidents, grâce à la codification et à l'entraînement des manipulateurs, nous ne perdons au Laboratoire en moyenne que 3 heures sur 100 d'enregistrement et nous avons pu étudier un animal avec tracé E.E.G. continu pendant plus de 1000 heures (48 jours) sans incident.

L'exploitation de nos tracés est faite de la façon suivante :

- chaque tracé polygraphique est transformé en courbe, sur papier millimétré, où sont représentés, dans le temps, les différents états de sommeil et leur succession.

A partir de ce document de base, nous calculons les pourcentages des différents états, leur durée moyenne. Enfin un histogramme de ces données peut être établi.

Dans certains cas, ceux d'enregistrement de plus de 10 jours, des corrélations sont établies entre les quantités de sommeil, calculées d'heure en heure, sur des jours successifs afin de mieux connaître les rythmes "circadiens" d'un animal.

MATERIEL ET METHODE

A) CHAT NORMAL.

- Implantation.

Cette étude a été réalisée à l'aide d'une quarantaine de chats adultes, mâles de préférence, opérés et implantés aseptiquement sous anesthésie générale au Nembutal (35 mg/kg par voie intra-péritonéale).

Après fixation dans l'appareil stéréotaxique de HORSLEY et CLARKE, une large incision médiane, sagittale, de la peau du crâne est pratiquée. Les muscles temporaux sont réclinés et le calvarium soigneusement asséché.

Les Electrodes Corticales. Ce sont de fines vis en acier inoxydable fixées à travers l'os, au contact de la dure-mère et reliées à la prise femelle par un fil isolé ; elles sont recouvertes de résine acrylique.

Les Electrodes Sous-Corticales. Elles sont constituées par quatre fils de Nichrome, d'un diamètre de 0,3 mm, tressés ensemble. Isolés sur toute leur longueur par un vernis, ces fils présentent, au niveau de leurs extrémités inférieures, une surface de section taillée en biseau, ces surfaces étant distantes les unes des autres de 0,5 mm. Chaque fil est soudé, au niveau de son extrémité supérieure, à un fil souple identique à celui utilisé pour les électrodes corticales. Les soudures sont isolées les unes des autres par de la résine acrylique, utilisée également pour la fixation au crâne. Ces électrodes sont placées stéréotaxiquement :

- au niveau du Noyau Géniculé Latéral, les coordonnées sont :

A. = + 6. L. = 10. Hc. = + 2,5.

- au niveau de la formation réticulée pontique : les électrodes sont orientées suivant un angle de 60° par rapport à l'horizontale et les coordonnées sont :

P. = - 3. L. = 2,5. Hc. = - 5,5

Les Electrodes Oculaires. Elles sont identiques à celles utilisées pour l'enregistrement cortical et sont placées de part et d'autre de chaque orbite, elles permettent l'enregistrement des mouvements oculaires grâce au champ cornéo-rétinien (méthode d'enregistrement in MOURET (1964).

Les Electrodes Electromyographiques. Ce sont des fils souples, dénudés, étamés sur leurs extrémités inférieures, et glissés entre les deux chefs musculaires des muscles de la nuque.

Toutes les électrodes sont fixées à la surface osseuse par de la résine acrylique. Les fils sont soudés à des prises femelles à 6 contacts, elles-mêmes fixées au crâne au moyen de résine acrylique.

De plus certaines préparations se sont vues adjoindre, soit lors de la première intervention, soit au cours d'un deuxième temps, une sonde intraveineuse à demeure dans la jugulaire antérieure. On a utilisé des tubes siliconés dont l'extrémité inférieure est placée dans la jugulaire, le tube contourne le cou et l'oreille par voie sous-cutanée et l'extrémité supérieure se termine par un trocart à baïonnette fixé sur le crâne par de la résine acrylique, en arrière des prises femelles.

Avant la fermeture, des antibiotiques locaux sont administrés : Pénisulfa, si la dure-mère est protégée, Soframycine dans le cas contraire.

- Conditions d'enregistrement et d'expérience.

L'animal une fois implanté est installé dans la cage d'enregistrement, cage vitrée, insonorisée, où la température est maintenue constante par un système de ventilation à thermostat, et suffisamment vaste pour que l'animal puisse prendre sa position préférée.

Dans les jours qui suivent l'implantation, des antibiotiques sont injectés par voie générale et des soins locaux pratiqués. Pour les chats porteurs de sonde intraveineuse à demeure, on injecte régulièrement, hors des expériences, de faibles doses d'Héparine. Certaines préparations ont ainsi pu être gardées pendant plus de 2 mois avec une parfaite perméabilité (une injection de 0,1 cc de Nembutal permet de tester cette perméabilité).

Les premiers jours il n'est pratiqué que des enregistrements de contrôle afin de tester l'animal et de sélectionner les meilleurs dérivations (principalement pour la recherche des pointes Ponto-géniculo-occipitales, en fonction du rapport signal/bruit de fond).

En moyenne 6 jours après l'implantation, nous estimons pouvoir utiliser nos animaux pour de l'expérimentation qui commence toujours par un tracé de contrôle de longue durée.

L'expérience terminée, l'animal rejoint la chatterie et est rem-placé dans la cage d'enregistrement par un de ses congénères. Un animal ne peut servir à deux expériences pharmacologiques de suite. Un intervalle mini-mum doit toujours être respecté entre deux utilisations, et sa durée est fonction des drogues utilisées : 4 à 5 jours pour l'Atropine, au moins 21 jours pour la Nialamide ou la Réserpine. Une nouvelle expérience, sur un animal déjà uti-lisé, débute toujours par un tracé de contrôle.

De nombreuses expériences ont été réalisées simultanément sur deux chats à la fois, placés dans les mêmes conditions, dans des cages sépa-rées, mais reliés au même appareil d'enregistrement (XV ALVAR). Un premier groupe de chaînes traçant l'activité polygraphique du premier animal, l'autre celle du second. Une telle méthode a pour avantage d'augmenter le nombre des expériences en diminuant les délais de réalisation et d'exploitation, et surtout, lorsqu'il est fait appel à des combinaisons de drogues (Réserpine + DOPA, Réserpine + 5-H.T.P., Réserpine + DOPA + 5-H.T.P. par exemple) elle per-met une comparaison permanente.

Tous les soins, nettoyage et nourriture sont effectués le matin.

Les injections intraveineuses ou intrapéritonéales sont effectuées, en général, à heure fixe en début d'après-midi. Les injections I.V. ont été réalisées après équilibration à pH. 7,34 - 7,35, les dissolutions étant effectuées soit dans du sérum physiologique, soit dans une solution de gomme arabique.

B) LE CHAT PONTIQUE.

- Implantation.

Après une anesthésie générale au Nembutal, on procède dans un premier temps à une ligature des carotides au cou. L'animal est ensuite placé dans l'appareil de HORSLEY et CLARKE et il est pratiqué une injection de coagulant par voie générale. Une large incision, médiane, sagittale, de la peau du crâne est ensuite effectuée, les muscles temporaux sont alors réclinés. Une large trépanation découvre la dure-mère que l'on incise et une section transversale du tronc cérébral est effectuée au niveau HORSLEY-CLARKE A, 2 ou A, 3, au moyen d'un leucotome en respectant le sinus longitudinal supé-rieur. Celui-ci est ensuite clipé à sa partie postérieure et les hémisphères céré-braux sont aspirés très rapidement. On découvre l'hypothalamus et l'hypophyse qui sont laissés en place. Une hémostase soigneuse est alors pratiquée en clipant les artères de la base et par l'emploi de Thrombase et d'eau oxygénée tiède. Ce n'est qu'à hémostase complète, après avoir placé in situ quelques gouttes de Soframycine et du Spongel, qu'une prothèse acrylique voutée, prenant appui

sur les surfaces de la fenêtre osseuse, est mise en place et fixée par de la résine acrylique.

Conjointement sont placées :

- des électrodes sous-corticales dans la formation réticulée pontique,
- des électrodes électromyographiques,
- des électrodes oculaires.

Le reste de la préparation est identique à celle d'un animal normal.

- Enregistrement.

Immédiatement après l'intervention, les animaux pontiques sont placés en couveuse où leur température est maintenue constante (38°) à l'aide d'une sonde rectale thermoélectrique, commandant par un système de relais le chauffage de la couveuse.

Ces animaux requièrent une surveillance accrue et des soins journaliers :

- gavage bi journalier à l'aide d'une sonde gastrique. Nous utilisons au début un broyat de paté pour chat additionné d'eau. Mais les nombreux épisodes de diarrhées et la non conservation de la solution nous ont amenés à utiliser des préparations énergétiques couramment employées en clinique humaine (Dripsol)*. Grâce à cette méthode et à l'adjonction de pulpe de caroube, nous avons pu maintenir nos pontiques sans diarrhée et sans amaigrissement (2 gavages de 100 calories par jour).

- défécation et urination par pression,
- soins oculaires et locaux,
- prévention des escarres par retournement bi quotidien,
- injection d'antibiotiques,
- surveillance de l'hygrométrie.

* Nous remercions les Laboratoires GERDA d'avoir gracieusement mis à notre disposition le "DRIPSOL" nécessaire à l'alimentation de nos chats pontiques.

Les quatre premiers jours, il n'est pratiqué que des enregistrements de contrôle.

Des sondes siliconées intraveineuses, pour les injections, sont placées selon la même technique que sur l'animal normal, mais en utilisant de préférence les veines des pattes antérieures, vu l'immobilité de telle préparation.

C) PRIVATION SELECTIVE DE SOMMEIL PARADOXAL

Pour certaines de nos expériences, pour augmenter les besoins de l'animal en S.P., nous avons eu recours à des privations sélectives de sommeil paradoxal par la méthode de la piscine (méthode décrite dans la thèse de VIMONT, 1965.)

Après privations sélectives de S.P., il y a au cours du sommeil de récupération un "rebound" sélectif de S.P. Ce rebound s'accompagne d'une augmentation des phénomènes phasiques du S.P., il ne peut dépasser un taux limite de 60 % du temps de sommeil au cours des 6 premières heures. Il s'effectue de façon périodique pendant une durée égale à la moitié du temps de privation. Le S.L. est peu touché pendant les courtes privations.

D) SOMMEIL PARADOXAL REFLEXE

Chez l'animal pontique, le S.P. peut être déclenché de manière réflexe par divers stimuli : pincement de l'oreille ou des pattes antérieures.

Ces phases surviennent soit immédiatement (1 à 3 secondes), soit après un délai plus long (20 à 80 secondes). Elles s'accompagnent des mêmes phénomènes E.E.G., végétatifs et comportementaux.

Tout comme après une phase de S.P. spontanée, il existe une période réfractaire de 10 à 20 minutes au cours de laquelle de nouveaux stimuli n'entraînent qu'une atonie musculaire sans pointe monophasique pontique (JOUVET 1962).

E) CONTROLE DES INJECTIONS PAR LE SERUM PHYSIOLOGIQUE

Nous avons été amenés à pratiquer des injections de sérum physiologique dans différentes conditions :

a) Chez l'animal normal par voie intrapéritonéale, pour être sûr que cette méthode d'injection, légèrement traumatisante, n'entraîne pas une inhibition de longue durée du S.P. (une phase de S.P. peut survenir 10 minutes après une injection I.P.).

b) Chez l'animal pontique par voie intraveineuse, pour être sûr que les stimuli toujours possibles, malgré de nombreuses précautions, ne sont pas suffisants pour enclencher une phase paradoxale réflexe.





Figure 1

COUPE SAGITTALE DU TRONC CEREBRAL D'UN ANIMAL PONTIQUE CHRO-
NIQUE AVEC ILOT HYPOTHALAMIQUE (coloration de Loyez).

On remarquera la trace de la pointe de l'électrode située dans la
partie caudale de la Réticulée Pontis Caudalis.

DEUXIEME CHAPITRE

RESULTATS

ASPECTS POLYGRAPHIQUES DES ETATS DE VIGILANCE.

A - LE CHAT ADULTE NORMAL.

Deux états de sommeil ont été distingués : le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Nous allons les envisager successivement sous tous leurs aspects.

1) Etude comportementale.

Le sommeil calme. L'état de veille est interrompu par des phases de repos où aucun mouvement n'est observé. Au début il n'y a pas de posture de sommeil, l'animal peut être assis puis il se met en sphinx et s'allonge entièrement sur le côté ou s'enroule en boule.

Les paupières sont closes, les yeux en myosis, les membranes nictitantes relâchées. La respiration est régulière, le rythme cardiaque diminue.

Le sommeil paradoxal. Ces longues périodes de sommeil calme sont interrompues par l'apparition de courtes phases où l'on peut apercevoir des secousses rapides de la tête accompagnées de mouvements des vibrisses, des oreilles, des paupières et parfois des globes oculaires. On peut apercevoir des mouvements des membres, de la queue et parfois des secousses globales du corps entraînant le réveil. Ces phases sont très visibles chez le chaton (VALATX, 1963) et sont très amplifiées chez l'animal après privation sélective de S.P. (VIMONT, 1965).

2) Etude E.E.G.

L'éveil (E.). Il est caractérisé par une activité corticale rapide et microvoltée. Au niveau du cortex visuel, dans une zone extrêmement

restreinte (JEANNEROD 1965) et au niveau des Noyaux Géniculés latéraux, il est possible d'enregistrer des pointes d'éveil, toujours accompagnées de mouvements oculaires. Jamais ces pointes ne nous ont posé de problème pour les distinguer des pointes ponto-géniculo occipitales du S.P., leur amplitude ou leur polarité a toujours été différente.

- l'électromyogramme est intense.

- l'électrooculogramme enregistre des mouvements bien individualisés, nets, conjugués, rares et exceptionnellement groupés (MOURET 1964).

Le sommeil lent (S.L.). Du fait de notre étude et par suite des variations qui peuvent survenir, nous avons été amené à le subdiviser en deux stades :

- le S.L.

- le S.L. + pointes ponto géniculo occipitales.

a) Le S.L. Il se traduit par l'apparition d'une activité corticale et sous-corticale en fuseaux d'abord, puis par une activité lente à 2-4 c/s, accompagnée par une activité électromyographique persistante, le tracé électrooculographique est uniforme, les mouvements oculaires sont exceptionnels (MOURET 1964).

b) Le S.L. + POINTES. Il se caractérise, au niveau cortical, par un tracé très lent à 2 à 4 c/s, sans fuseaux.

Au niveau des structures sous-corticales (N.G.L.) les pointes ponto géniculo occipitales sont uniques, isolées, rarement doubles, exceptionnellement groupées en bouffées (caractéristiques du S.P.). Ces phases précèdent immédiatement l'enclenchement du S.P. Elles peuvent parfois survenir de façon isolée pendant quelques secondes sans que le S.P. n'apparaisse.

Le sommeil paradoxal (S.P.). Dans les conditions normales, il suit toujours une phase de sommeil lent et n'apparaît jamais d'emblée après l'éveil. Le sommeil paradoxal se caractérise par une modification totale de tous les composants du tracé polygraphique. Ces modifications sont de deux types : tonique et phasique.

Phénomène tonique.

L'activité rapide E.E.G. (20 à 30 c/s) est caractéristique au niveau du cortex, elle est identique à l'activité d'éveil (DEMENT 1958). Il

existe également une activité thêta hippocampique très régulière.

L'atonie totale des muscles antigravifiques et surtout des muscles de la nuque est une autre caractéristique du sommeil paradoxal (JOUVET 1959).

Phénomène phasique.

Au niveau des structures sous-corticales, il apparaît une autre caractéristique du sommeil paradoxal : l'activité de pointes. Elle est le signe précurseur le plus important du S.P. (JOUVET et MICHEL 1959). On la retrouve au niveau de la F.R.P., du noyau Géniculé Latéral (MIKITEN, 1961-BENOIT, 1964) et au niveau d'une zone restreinte du cortex occipital (MOURET et al. 1963 - BIZZI et BROOKS, 1963).

Cette activité de pointes a été retrouvée au niveau de la F.R.P. chez le chat pontique (JOUVET 1961).

D'abord isolées ces pointes sont ensuite groupées en bouffées de 4 à 10. On trouve généralement une fréquence de 50 à 70 pointes par minutes durant les phases de S.P., soit en moyenne 300 pointes par phase et 12000 pointes par jour (VIMONT 1965). Ce chiffre est constant d'un animal à l'autre et d'une phase de S.P. à une autre, pour une même durée.

Elles peuvent survenir en dehors du sommeil paradoxal et marquent les phases de S.P. qui avortent, elles représentent alors 5 % de la D.E.

Autre caractéristique du sommeil paradoxal sont les phénomènes musculaires phasiques qui se manifestent sur un fond d'atonie. Ils intéressent principalement les muscles pairs distaux, les muscles impairs et surtout les muscles de l'extrémité céphalique avec apparition de mouvements oculaires, de mouvements d'oreilles, des vibrisses et des variations pupillaires.

Ces phénomènes oculaires correspondent électrographiquement aux décharges de pointes ponto géniculo occipitales en bouffées (MICHEL et al. 1964).

L'électrooculogramme montre des mouvements oculaires soit isolés soit groupés en bouffées de 5 à 40 mouvements, ils peuvent prendre une allure nystagmiforme (MOURET, 1964).

3) Etude Statistique.

La nécessité de connaître de façon précise la durée moyenne et la proportion des différents états de sommeil afin d'en étudier les variations après injections d'agents pharmacodynamiques nous a amenés à réaliser une statistique à l'aide d'enregistrements continus de longue durée (de un à plusieurs jours).

Nous distinguons trois types d'activité :

- l'éveil (E.) : activité corticale et activité musculaire.
- le S.L. avec fuseaux et ondes lentes.
- le Sommeil paradoxal (S.P.) : atonie nuquale, mouvements oculaires, activité corticale, pointes ponto-géniculo-occipitales.

Les résultats sont exprimés en fonction de la durée d'enregistrement (D.E.) ou en fonction du sommeil comportemental total (S.T. = S.L. + S.P.)

POURCENTAGES MOYENS

E/24 h	SL/24 h	SP/ 24 h	ST/24h	SP/ST	SL/ST	Durée moyenne du S.P.	Intervalle moyen entre les phases de S.P.
31,5 %	52,5 %	16 %	68,5 %	23 %	77 %	5'45"	27'30"
+ 7 -	+ 7 -	+ 2 -	+ 6 -	+ 4 -	+ 4 -	+ 1'20" -	+ 1'20" -

Durée totale d'enregistrement : 500 h. Nombre d'animaux : 9. E, éveil. SL, sommeil lent. SP, sommeil paradoxal. ST, sommeil total. +, écart type.

- La durée moyenne d'une épisode de sommeil paradoxal est de 5 minutes 45 secondes, plus ou moins 40 secondes.

- L'intervalle moyen entre deux épisodes de S.P. est de 27 minutes 30 secondes, plus ou moins 80 secondes.

- Le S.L. représente 50 % de la D.E.

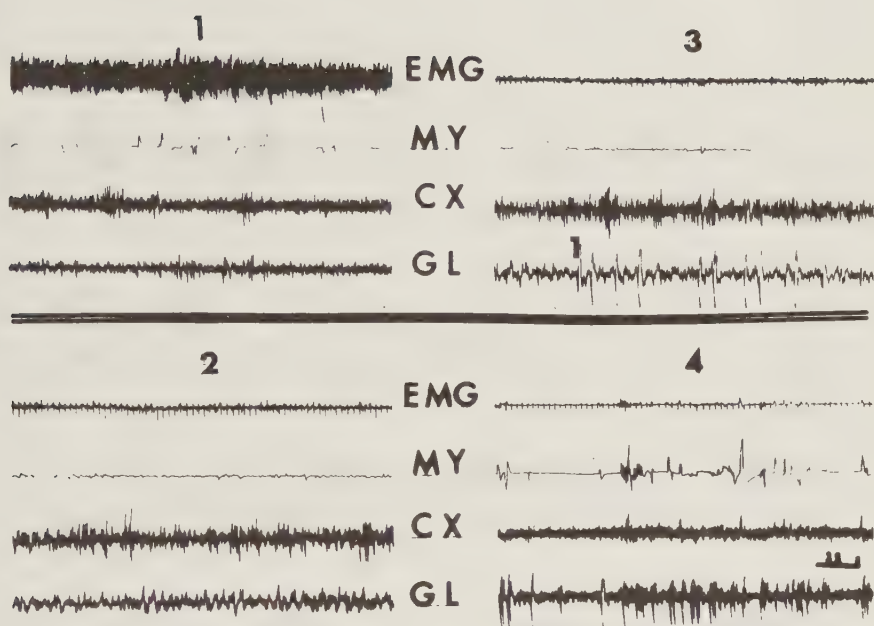


Figure 2

LES DIFFERENTS STADES D'ACTIVITE CHEZ LE CHAT NORMAL

I Stade d'Eveil, avec activité rapide corticale (CX) et sous corticale au niveau du noyau géniculé latéral (GL.). Activité musculaire intense (EMG). Présence de mouvements oculaires.

II Stade de Sommeil Lent, le tracé cortical montre des ondes lentes de haut voltage. L'activité électromyographique est moins intense. Noter l'absence de mouvements oculaires.

III Stade de Sommeil Lent avec PGO. Il y a apparition, au niveau du noyau Géniculé latéral, d'une activité de pointes isolées.

IV Phase de Sommeil Paradoxal. L'activité des muscles de la nuque a totalement disparue. On note une activité corticale rapide, des mouvements oculaires, et surtout des pointes géniculées, groupées en pseudo-fuseaux.

échelle : 3 secondes - 50 microvolts.



Figure 3

DIAGRAMME MONTRANT L'EXPLOITATION D'UN TRACE DE 1000 MINUTES

Tracé d'animal normal.

- en noir : les phases de Sommeil Paradoxal.

- en blanc : le Sommeil Lent.

- sur la ligne de base : l'éveil.

échelle : 10 minutes.

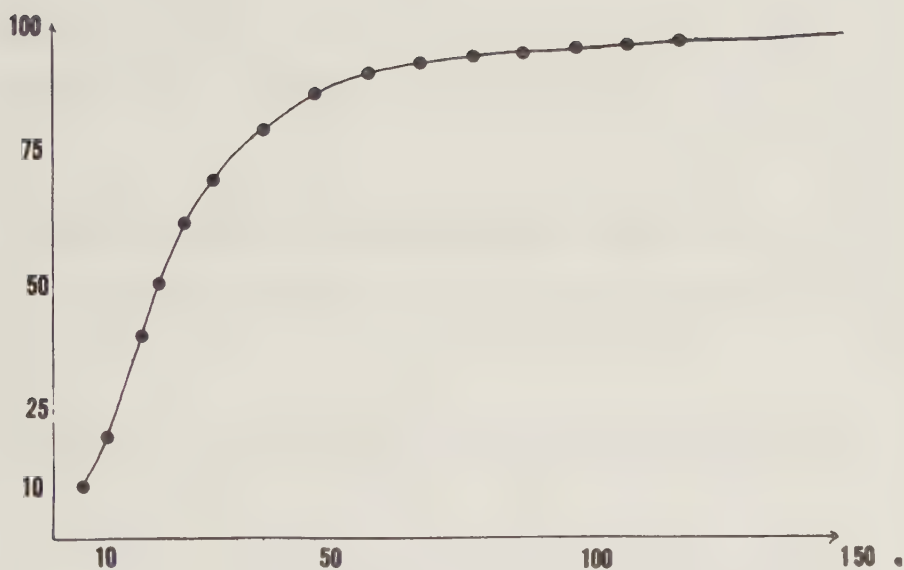


Figure 4

POURCENTAGES CUMULES DES INTERVALLES SEPARANT 2 PHASES DE S.P. SPONTANÉES CHEZ LE CHAT NORMAL. (calculés sur 1000 intervalles.)

- en ordonnée : pourcentages.
- en abscisse : temps en minutes.

On voit qu'il y a 50 chances sur 100 pour que l'intervalle entre 2 phases de S.P. soit de l'ordre de 22 minutes.

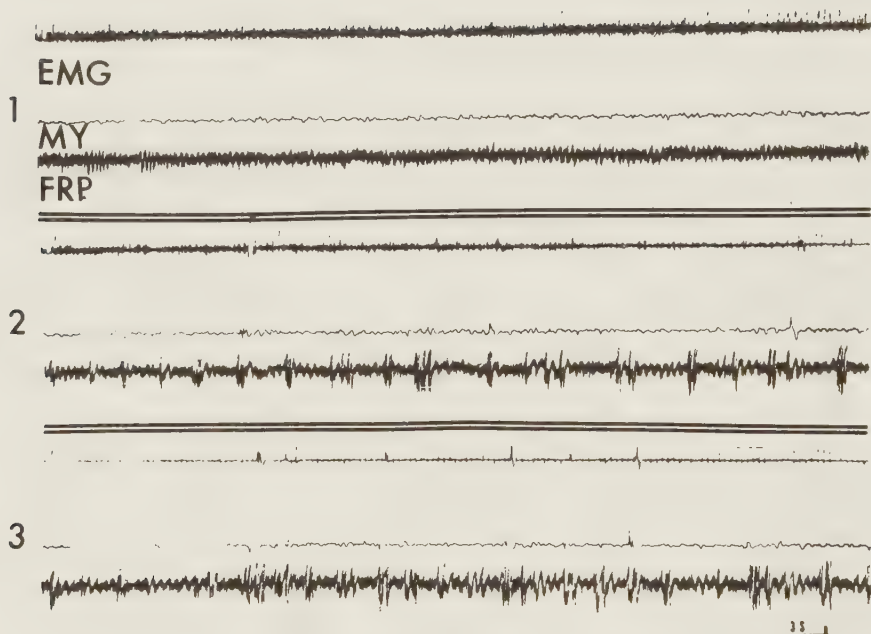


Figure 5

LES DIFFERENTS STADES D'ACTIVITE CHEZ LE CHAT PONTIQUE.

I Stade "d'éveil" avec activité musculaire et activité rapide sous-corticale au niveau de la formation Réticulée Pontique.

II Apparition d'une phase de Sommeil Paradoxal.

- baisse progressive et totale de l'activité musculaire.
- apparition de mouvements rapides des yeux (3).
- apparition de pointes pontiques d'abord isolées puis groupées en pseudo-fuseaux.

échelle : 3 sec. 50 microvolts.

- Les phases d'ondes lentes précédant l'enclenchement du S.P. sont en moyenne de 10 minutes.

- Enfin dans 40 % des cas, l'animal présente après une phase de S.P., un éveil qui dure au minimum 1 minute.

La comparaison de différents résultats, chez le même animal, met en évidence une stabilité remarquable du rythme veille-sommeil d'un jour à l'autre.

STABILITE DES RESULTATS (MEME ANIMAL)

DE	E/DE	ST/DE	SL/DE	SP/DE	SP/ST	SL/ST	S.P. moyen	Inter- valle
63 h	29,7	70,3	51	19,4	25,2	74,7	6'23"	27'14"
24 h	27,8	72,1	52,9	18,5	25,6	73,4	6'21"	27'45"

L'évolution des différents états de vigilance, calculés chaque heure, permet également de poser la notion de cycle de sommeil. Au cours de ces phases, il y a peu d'éveil et l'intervalle entre les périodes de S.P. diminue. Nous avons ainsi distingué trois phases principales chez le chat : la première suit le repas (elle survient entre 11 heures et 14 heures) ; les deux autres sont nocturnes : entre 22 et 3 heures, 5 et 8 heures. Le chat présente ainsi un sommeil polyphasique qui s'oppose à celui de l'homme qui est habituellement monophasique.

B - LE CHAT PONTIQUE.

Contrairement au chat normal, l'animal pontique ne présente plus que deux états de vigilance : la veille et le sommeil paradoxal. Il n'est plus possible de reconnaître un état de sommeil calme ou de sommeil lent (JOUVET, 1963).

1) Etude comportementale.

La veille. Se caractérise par une hypertonie musculaire, avec une absence de mouvements des yeux les premiers jours, la respiration est calme.

Au bout de quelques jours, ces animaux peuvent se tenir accroupis, la tête levée, reposant sur leurs pattes antérieures (BARD et al., 1958).

Le sommeil paradoxal. Périodiquement l'animal présente des phases en tous points comparables aux phases paradoxales de l'animal normal la tête tombe brusquement sur le côté, des mouvements des yeux apparaissent ainsi que des mouvements des vibrisses et des pattes antérieures.

La respiration devient irrégulière, le rythme cardiaque varie.

2) Etude E.E.G.

La veille. est caractérisée sur les dérivations sous-corticales par un tracé rapide et microvolté, accompagné d'une activité électro-myographique persistante.

Le sommeil paradoxal. Il apparaît au niveau du pont une activité caractéristique faite de pointes monophasiques d'abord isolées puis groupées en bouffées, en tout point semblable à celles observées chez l'animal normal (JOUVET 1963). Cette activité caractéristique du S.P. s'accompagne là aussi d'une atonie nucale totale et de décharges musculaires phasiques. On retrouve donc bien les phénomènes toniques et phasiques du S.P.

Le passage de l'état de veille à l'état de sommeil paradoxal s'effectue sans aucune phase de transition et est annoncé par la survenue des pointes pontiques. Il n'existe jamais, en effet, d'onde lente au niveau du tronc cérébral chez cette préparation (les phénomènes E.E.G. de synchronisation ont en effet une origine télencéphalique et sont donc absents chez l'animal pontique).

3) Etude statistique.

Le S.P. chez le chat pontique apparait avec une régularité étonnante, on a même comparé de telle préparation à une véritable horloge biologique (JOUVET 1965).

Les phases de S.P. surviennent en moyenne toutes les 38 minutes plus ou moins 3 minutes et durent 3 ou 4 minutes, leur rythmicité est caractéristique.

Le S.P. représente 10 % du nycthemère, tandis que les 90 % restants reviennent à l'état de veille.

ETUDE NEUROPHARMACOLOGIQUE

La mise en évidence, au sein du Système Nerveux Central, des Monoamines et de leurs métabolites, a suscité de nombreux travaux tendant à relier cette présence à une intervention possible dans une fonction cérébrale.

Une revue récente de FREEDMAN et GIARMAN (1966), qui fait le point de l'action des drogues agissant sur les monoamines cérébrales, ne fait que de très rares allusions au sommeil physiologique.

Nous avons été amenés à envisager une corrélation possible entre les systèmes monoaminergiques et la genèse des différents états de sommeil à la suite des travaux de MATSUMOTO et JOUVET (1964), sur l'action de la Réserpine sur le sommeil paradoxal, et à la suite des travaux suédois de DAHLSTROM et FUXE (1964), que nous résumerons dans un chapitre particulier, et qui ont permis un rapprochement entre les localisations des monoamines cérébrales et les localisations de structures intervenant dans les différents états de sommeil.

De part la personnalité marquée des drogues agissant sur les monoamines cérébrales, nous possédons un outil de travail sans égal. Leurs mécanismes d'action sont en effet en grande partie connue.

Après un bref rappel des métabolismes des catécholamines et des indolamines, nous envisagerons, successivement, l'action sur les différents états de sommeil :

- des inhibiteurs de la synthèse des monoamines
- des précurseurs des monoamines
- des mobilisateurs (Réserpine et réserpiniques)
- des inhibiteurs des monoaminoxydases.

I - RAPPEL DU METABOLISME DE QUELQUES MONOAMINES.

Il nous est impossible de résumer, même brièvement les différentes étapes du métabolisme des monoamines. Il s'agit d'une question qui est actuellement en pleine évolution. Nous nous contenterons simplement d'en rappeler les principales étapes, synthèse et catabolisme, qui permettent de comprendre pourquoi nous avons étudié certaines drogues.

Pour une plus ample étude de ces métabolismes, nous renvoyons le lecteur aux références suivantes, qui présentent une excellente synthèse du problème :

1) TISSOT, Thèse 1961. ; 2) Symposium Bel Air, 1961, Monoamines et système nerveux central. ; 3) Biogenic Amines. ; 4) GARATTINI : Serotonin ; 5) GLOWINSKI et AXELROD : J. Neurochemistry

A) La Sérotonine.

Le métabolisme de la 5-Hydroxy-tryptamine (5-H.T.) s'effectue au sein de la cellule nerveuse. Le 5-Hydroxy-tryptophane (5-HTP) pénètre facilement dans le cerveau, alors que la 5-Hydroxy tryptamine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, l'administration même à haute dose de Sérotonine n'entraîne pas en effet d'augmentation du taux cérébral de cette amine (réf. in GARATTINI, 1961).

Au sein de la cellule nerveuse, le tryptophane, est tout d'abord hydrolysé par une hydrolase et transformé en 5-Hydroxy tryptophane (5-HTP) qui est à son tour décarboxylé en 5-Hydroxy-tryptamine (5-HT) par une décarboxylase qui a pour coferment la pyridoxine. La sérotonine cérébrale obtenue se trouve soit sous forme libre (cytoplasme) soit sous forme liée (mitochondries). Le rapport entre forme liée et forme libre est variable suivant les animaux et les structures envisagées, mais il semble d'une façon générale que le taux de sérotonine libre est relativement plus élevé que celui de la sérotonine liée (LIPTON et GORDON, 1958, GIARMAN et SCHANBERG, 1959, GLUCKMAN, 1960).

La sérotonine subit ensuite une désamination par la monoamino-oxydase et le métabolite obtenu, acide 5 Hydroxyindolacétique, peut facilement être dosé et constitue un témoin relativement fidèle du métabolisme de la sérotonine dans l'organisme.

Mais il se peut que cette transformation ne soit pas la seule voie de dégradation du 5-Hydroxy tryptamine, il en existerait d'autre : méthylation, acétylation, conjugaison. Cependant il semble que la voie de dégradation par la monoaminoxidase est prépondérante dans le cerveau. L'administration d'inhibiteurs de la monoaminoxidase provoque en effet une augmentation considérable du taux du 5-Hydroxy tryptamine cérébrale. Cette augmentation peut encore être plus importante après administration de 5-Hydroxy tryptophane, précurseur du 5-Hydroxy tryptamine (réf. in GARATTINI, 1961).

Le métabolisme cérébral du 5-Hydroxy tryptamine serait plus rapide dans le cerveau que dans les autres organes. La demi-vie dans le système nerveux central ne serait que de quelques minutes.

B) Les Catécholamines.

Pour les catécholamines nous retrouverons à peu près les mêmes étapes. L'acide-amino précurseur probable (DOPA) est le seul à passer la barrière hémato-encéphalique (LANGEMAN, 1951, SOURKES et al., 1952). La DOPA subit alors une décarboxylation par une décarboxylase ayant pour coferment la Pyridoxine. Cette DOPA-décarboxylase serait identique à la 5-Hydroxy tryptophane décarboxylase (WESTERMANN et al., 1958 BERTLER et al., 1959, FELLMANN, 1959), ces deux décarboxylases ayant même inhibiteur : l'alpha méthyl dopa (SOURKES, 1954, GOLDBERG et al., 1960, HESS, 1960, PORTER et al., 1960 - 1961).

Mais alors que la désamination par la voie des monoaminoxydases est préférentielle pour la sérotonine, pour les catécholamines deux voies de dégradation coexistent : la voie des monoaminoxydases, et la voie de la catéchol-O-méthyl-transférase. Pour AXELROD la monoaminoxidase interviendrait surtout dans le métabolisme de la dopamine alors que l'O-méthylation serait préférentielle pour le métabolisme de la noradrénaline (TISSOT, 1961). D'après RESNICK et al., 1963, le processus de O-méthylation aurait beaucoup plus d'importance, dans le métabolisme des amines catéchiques, chez les carnivores que chez les rongeurs.

Donc pour ces deux lignées de monoamines beaucoup de points sont communs :

- seuls les précurseurs passent la barrière ;
- la décarboxylase serait identique ;
- mais la monoaminoxidase agit plus nettement sur la sérotonine que sur les catécholamines.

II - RESULTATS.

A) ACTION DES INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES MONO-AMINES.

L'hydroxylase du tryptophane est inhibée par la Parachlorophényl alanine (CP-10, 188). Cette inhibition est maximum 72 heures après une seule injection, la baisse du taux de la 5-hydroxy tryptamine cérébrale qui s'ensuit, est de l'ordre de 90 à 95 %, chez le rat. La baisse du taux de l'acide 5 hydroxyindolacétique est parallèle à celle de la 5-hydroxytryptamine. (KOE et WEISSMAN).

La décarboxylation du 5-Hydroxy tryptophane et de la DOPA pour former la 5-Hydroxy tryptamine et la Dopamine est inhibée par des amino acides alpha méthylés tel que l'alpha méthyl 5-Hydroxy tryptophane, l'alpha méthyl dopa, l'alpha méthyl meta tyrosine et l'alpha méthyl para tyrosine qui se fixent compétitivement sur la décarboxylase et inhibent son action. Cette action est réversible (SOURKES, 1954).

In vivo ces corps produisent une décroissance des taux de 5-Hydroxy tryptamine, dopamine et noradrénaline du cerveau et une action sédatrice. Pour certains auteurs, la diminution des taux porterait aussi bien sur les catécholamines que sur la 5-Hydroxy tryptamine ; pour d'autres, la diminution serait plus significative pour la 5-Hydroxy tryptamine que pour la noradrénaline (réf. in TISSOT, 1961). L'alpha méthyl meta tyrosine n'entraîne-rait qu'une diminution des catécholamines sans faire varier la 5-Hydroxy-tryptamine (BRODIE, 1962).

1 - Narcolepsie expérimentale par la Parachloro phényl alanine.

Il a été réalisé 4 expériences sur 4 chats différents. Chaque expérience a comporté au minimum 2 injections chacune à 25 heures d'intervalle. Les doses journalières ont été successivement de 100, 150, 200 et 350 mg/kg de Parachloro phényl alanine. Les résultats ont été identiques et tant du point de vue comportemental qu'E.E.G., il est nécessaire de distinguer 2 périodes très différentes :

Comportement :

- durant la première phase d'une durée de 15 heures, on ne note aucune modification du comportement.

- après 16 heures, l'animal présente en permanence un état d'éveil calme. Il est le plus souvent en sphinx, les yeux sont grands ouverts, les pupilles en légère mydriase, les nictitantes rétractées. Il n'existe aucune phase d'agitation.

Tracé Polygraphique.

- durant les 15 premières heures, il n'y a aucune modification du tracé polygraphique, les pourcentages de sommeils et d'éveils sont strictements normaux.

- dès la 16ème heure, on constate de profondes modifications des rythmes sans apparition d'activité E.E.G. particulière :

- l'éveil subit une augmentation considérable (il passe de 30 à 80, puis 95 %), il devient presque permanent.

- il s'ensuit une baisse parallèle au début, du SL. et du SP., sans disparition totale.

- 60 heures après la dernière injection, le SL. atteint son taux minimum, il n'est plus représenté que par de très courtes phases de fuseaux, les véritables ondes lentes ont totalement disparues.

- le SP. ne disparaît pas totalement, il augmente légèrement au contraire d'où inversion du rapport SP./SL. Les courtes phases de fuseaux qui le précèdent, disparaissent progressivement et on constate l'apparition de passages directs de l'éveil au sommeil paradoxal, phénomènes jamais observés chez l'animal normal. Il s'agit donc d'un véritable état narcoleptique expérimental. (figure 7)

Ces épisodes peuvent survenir le jour et la nuit. Leur durée moyenne est double de la durée moyenne du SP. (12 mn au lieu de 6mn). On peut les observer pendant une quarantaine d'heures. Au delà le SL. réapparaît progressivement, le SP. normal est de retour. (figure 9).

Les pourcentages de contrôle sont retrouvés 6 à 7 jours après la dernière injection. Des tracés de contrôle poursuivis jusqu'au 10ème jour n'ont pas montré de rebound. (figure 8).

En résumé, la diminution de la 5-Hydroxy tryptamine cérébrale (par inhibition de sa synthèse) entraîne une diminution très significative des états de sommeil. Cependant lors de la Récupération, le SP. est capable de survenir sans phase préalable de SL. (Narcolepsie).

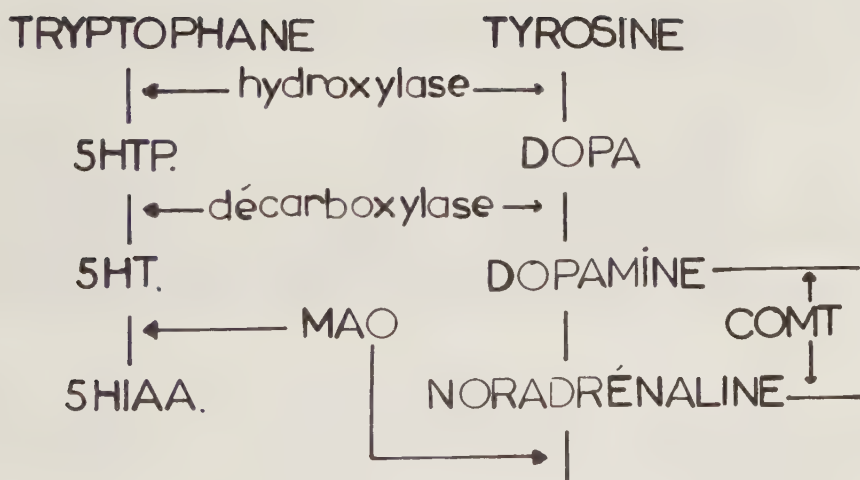


Figure 6

SCHEMA RECAPITULATIF DES METABOLISMES DES MONOAMINES.

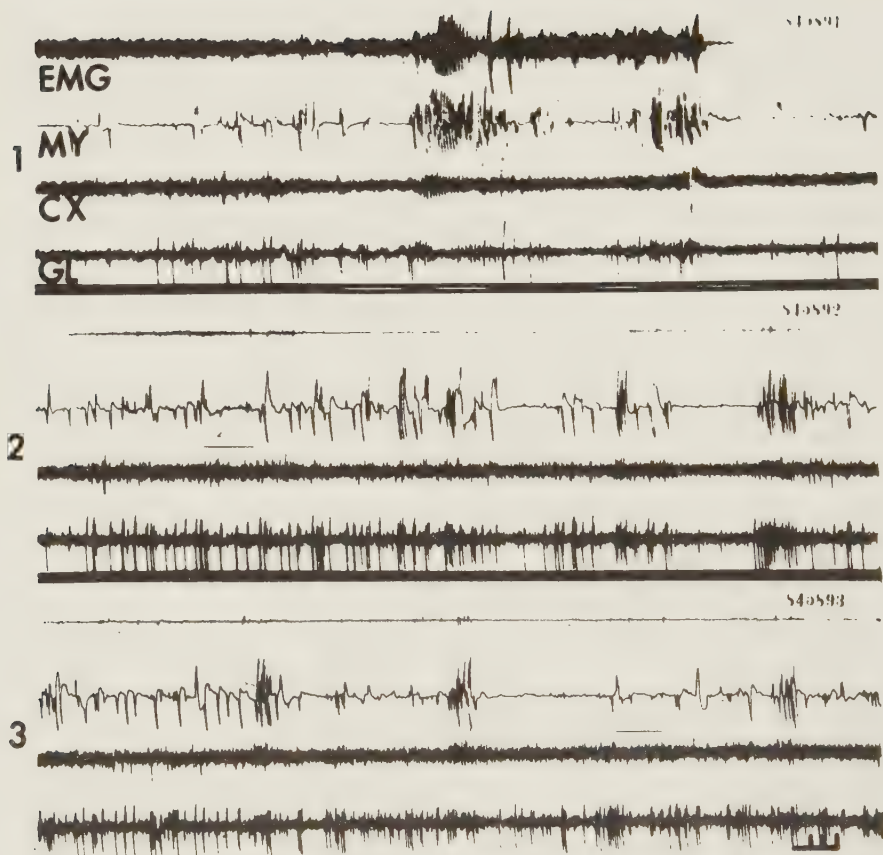


Figure 7

ACTION DE LA PARACHLOROPHENYL ALANINE. SURVENUE D'UNE PHASE DE NARCOLEPSIE.

(80 heures après la dernière injection).

Après une phase d'éveil typique, caractérisée par une activité musculaire intense (EMG) des mouvements des yeux (MY) et une activité corticale rapide et de bas voltage (CX), on voit apparaître brusquement une diminution brutale et totale de l'activité musculaire, des mouvements des yeux rapides de S.P., une activité corticale rapide et des pointes géniculées groupées -sans phase de S.L. intermédiaire.

Les tracés se font suite sans interruption, chaque ligne représente 2 minutes d'enregistrement.

échelle : 6 sec. 50 microvolts.

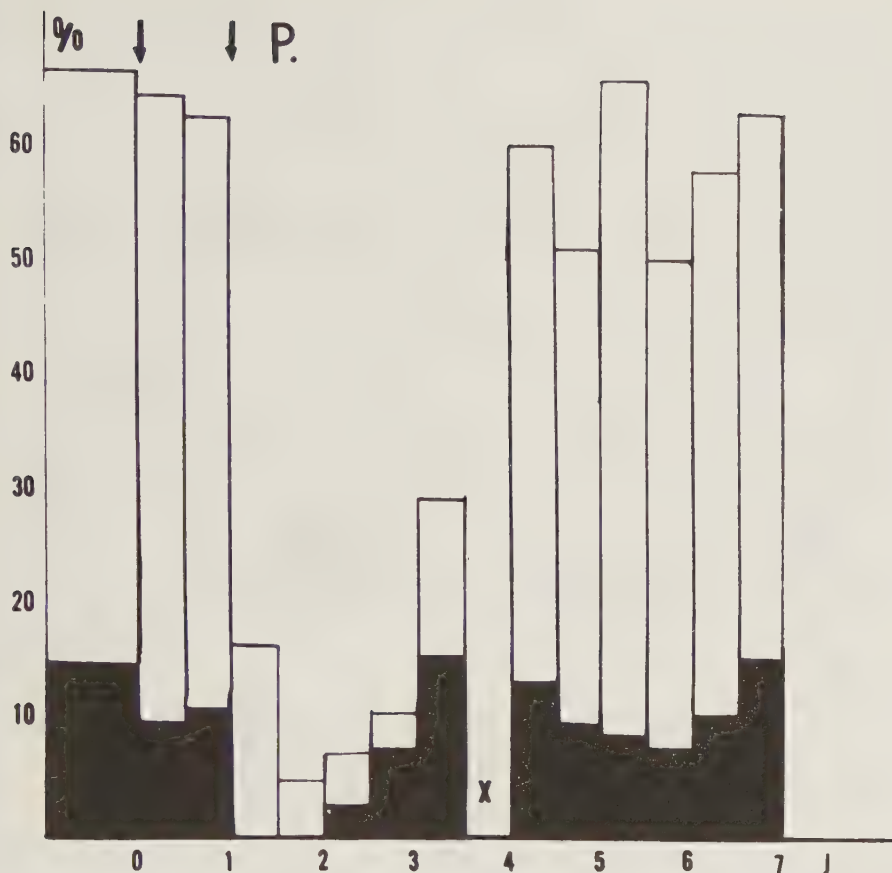


Figure 8

ACTION DE LA PARACHLOROPHENYL ALANINE SUR LES DIFFERENTS ETATS DE SOMMEIL.

- en ordonnée : en noir, pourcentage de S.P. sur la durée d'enregistrement.
en blanc, pourcentage de S.L. sur la durée d'enregistrement
- en abscisse : temps en jours.
- à gauche : pourcentage de contrôle.
- à droite : injection de Parachlorophényl alanine (2 injections de 300 et 150 mg/kg à 24 heures d'intervalle) chez le chat normal : baisse parallèle du S.L. et du S.P. au début, puis inversion des rapports, le S.P. l'emporte proportionnellement sur le S.L. (narcolepsie).
- X : absence accidentelle de tracé pendant 12 heures.

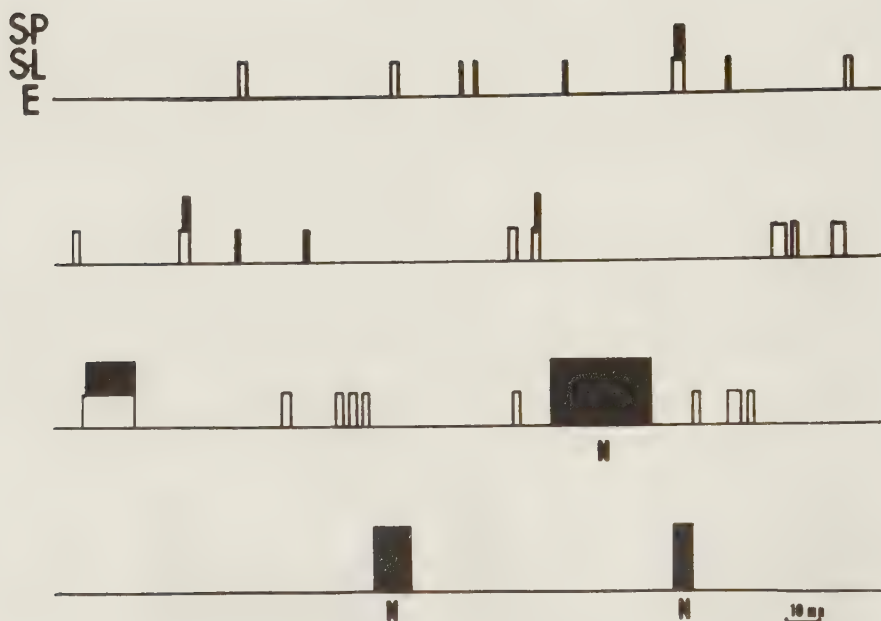


Figure 9

ACTION DE LA PARACHLOROPHENYL ALANINE. DIAGRAMME D'EXPLOITATION D'UN TRACE DE 1000 MN.

(80 heures après la dernière injection)

- en noir : le Sommeil Paradoxal (SP)

- en blanc : le Sommeil Lent (SL)

- sur la ligne de base : l'Eveil (E)

noter : - l'importance de l'éveil,

- le peu de phases de Sommeil lent,

- la brièveté des phases de S.L. précédant le S.P.

- la survenue des phases de narcolepsie (N) avec passage direct de l'éveil au S.P. sans transition par une phase de S.L.

échelle : 10 minutes.

2 - Alpha méthyl dopa. Aux doses de 200 - 250 et 300 mg/kg.

Comportement : après une courte phase d'agitation, l'animal se calme et se couche en sphinx, le myosis et l'hypotension sont constants.

Tracé polygraphique : le tracé cortical est principalement fait de longues phases de fuseaux (65 %), entrecoupées de courtes périodes d'éveil (35 %).

Il y a une absence totale des pointes ponto-géniculo-occipitales et par suite du SP.

Après 10 heures en moyenne, les ondes lentes réapparaissent, suivies de peu par les pointes ponto-géniculo-occipitales ; les phases de SP. sont encore plus tardives (+ 12 heures).

La récupération est progressive, les taux normaux de SP. et de SL. ne sont retrouvés que vers la 24ème heure. Il n'existe pas de rebound secondaire.

3 - Alpha méthyl méta tyrosine. Aux doses de 75 et 100 mg/kg

Comportement : pendant les 2 premières heures l'animal est éveillé, en mydriase, et les nictitantes sont rétractées.

Après 2 heures, l'animal se calme.

Tracé polygraphique : pendant la première phase (2 heures) l'activité électromyographique intense, l'activité corticale rapide, traduit l'éveil de l'animal, on note d'ailleurs de nombreux mouvements des yeux et des pointes d'éveil de plus faible amplitude que les pointes ponto-géniculo-occipitales du S.P.

Après 2 heures, les ondes lentes envahissent le tracé et occupent près de 80 % du temps. Les pointes ponto-géniculo-occipitales du S.P. ne sont pas supprimées et le S.P. fait rapidement sa réapparition (+ 3 h 30). Par la suite le SL. baisse sensiblement (70 %) mais le SP. reste normal.

B) LES PRECURSEURS.

1 - Le 5-Hydroxy-tryptophane.

Le 5-Hydroxy tryptophane, précurseur de la 5-Hydroxy tryptamine passe facilement la barrière hémato-encéphalique. Les injections de 5-Hydroxy tryptophane (associées ou non à des doses identiques de vitamines B 6 qui est un coferment de la décarboxylase) ont été réalisées par voie intraveineuse ou par voie intrapéritonéale (les effets sont identiques, seul le délai d'action est sensiblement différent) aux doses de 30 à 50 mg/kg chez 10 animaux (17 expériences).

Comportement.

L'animal est calme, couché en sphinx ou en boule, le myosis est immédiat (I.V.). Les nictitantes sont rétractées.

Tracé.

D'après le tracé polygraphique deux phases nettement distinctes peuvent être définies :

a) Phase de SL, avec inhibition des pointes ponto-géniculococcipitales et du SP.

Dès l'injection (I.V.) de 5-hydroxytryptophane, le tracé cortical se ralentit et les ondes lentes prédominent (95 %). Ce tracé est similaire au tracé lent du sommeil physiologique, il existe cependant quelques différences : il y a moins de fuseaux et plus d'ondes lentes surtout au niveau des noyaux géniculés latéraux, ce qui est rare dans le sommeil physiologique. L'animal est capable d'éveil spontané ou provoqué, il ne s'agit pas d'une narcose.

Parallèlement, sur les dérivations sous-corticales on note une disparition totale des pointes ponto-géniculococcipitales et par suite du SP.

L'inhibition des pointes ponto-géniculococcipitales est en moyenne de 3 heures pour une injection de 30 mg/kg.

b) Réapparition des pointes ponto-géniculo-occipitales et récupération du SP.

Les pointes ponto-géniculo-occipitales réapparaissent progressivement, d'abord isolées, espacées puis groupées. Il existe toujours un délai d'au moins une heure entre l'apparition de la première pointe ponto-géniculo-occipitale et l'enclenchement de la première phase de SP.

Mais autre caractéristique du 5-Hydroxytryptophane, la récupération du SP. ne se fait ni par paliers comme après beaucoup d'autres substances, ni à des taux normaux mais au contraire à des taux nettement supérieurs et même doubles de la normale (30 % durant les 6 heures qui suivent la première phase de SP.). Cette récupération est caractérisée par la diminution de la durée de l'intervalle moyen sans variation de la durée moyenne du SP.

REBOUND DU 5 HYDROXYTRYPTOPHANE

(Injection de 5 Hydroxytryptophane au temps 0)

SP/DE (DE = 6 h) (Moyenne sur 10 expériences)

0 + 6 h	+ 12 h	+ 18 h	+ 24 h	+ 30 h	+ 36 h	+ 42 h	+ 48 h
0 %	27 %	32 %	22 %	12 %	13 %	16 %	14 %

- Même après 3 jours de privation, la même injection (50 mg/kg) supprime l'apparition du S.P. pendant 3 heures, augmente le SL. et supprime les pointes ponto-géniculo-occipitales. Le "rebound" s'effectue normalement à partir de la troisième heure (VIMONT, 1965).

2 - DOPA.

Les injections intrapéritonéales de DOPA, précurseur des catécholamines, ont été réalisées aux doses de 30, 50 et 75 mg/kg, associées ou non à une dose égale de vitamine B 6. chez 7 animaux (10 expériences).

- Comportement.

L'animal est calme et éveillé ; la mydriase est de règle.

- Tracé.

Dans l'heure qui suit l'injection de DOPA, on peut observer des phases de SP. spontanées dans 50 % des cas.

Puis l'animal demeure éveillé avec activité rapide corticale, les mouvements oculaires sont augmentés, l'activité musculaire est intense. Les pointes ponto-géniculo-occipitales habituelles sont absentes au cours de cette phase d'éveil, elles ne font leur réapparition qu'après 5 heures mais on recueille, au niveau des noyaux géniculés latéraux des pointes de même polarité mais de plus faible amplitude, qui accompagnent les mouvements des yeux d'éveil.

Les phases de S.P. ne font leur réapparition qu'à la 6ème heure avec une reprise normale sans rebound.

3 - Association DOPA + 5-Hydroxytryptophane.

Diverses associations ont été réalisées :

- DOPA + 5-Hydroxytryptophane injectés ensemble.
- DOPA suivi de 5-Hydroxytryptophane.
- 5-Hydroxytryptophane suivi de DOPA.

a) Dans l'association DOPA + 5-Hydroxytryptophane nous obtenons les mêmes résultats polyphasiques qu'avec le 5-Hydroxytryptophane seul :

- éveil comportemental calme plutôt que sommeil, le myosis n'est pas complet.

- sur le tracé cortical on note un très net ralentissement mais moins intense que sous 5-Hydroxytryptophane seul, les fuseaux sont plus importants et il existe périodiquement de petits épisodes d'éveil avec activation corticale.

- inhibition des pointes ponto-géniculo-occipitales (6 à 7 heures) et du SP. (7 à 8 heures).

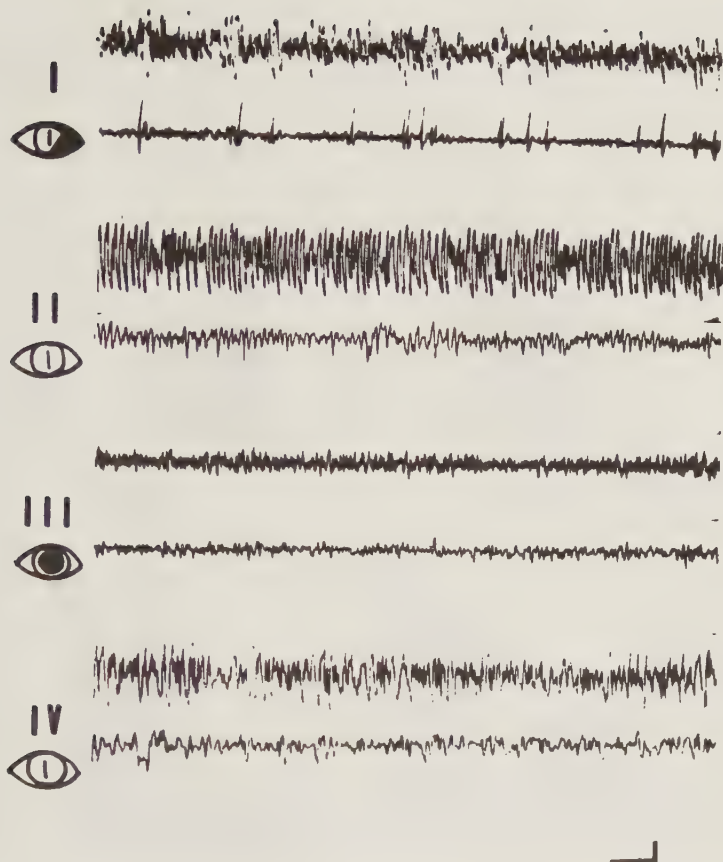


Figure 10

EFFETS E.E.G. et OCULAIRES DES PRECURSEURS DES MONOAMINES.

I Animal normal - Stade de S.L. avec pointes P.G.O. Myosis et membranes nictitantes relâchées.

II 5 HTP. (20 minutes après une injection intrapéritonéale de 30 mg/kg de 5 HTP. Le tracé cortical est très lent (2 à 4 c/s) analogue mais non similaire au tracé cortical de S.L. Absence totale de pointes géniculées. Myosis et membranes nictitantes rétractées.

III DOPA. (30 minutes après une injection intrapéritonéale de 30 mg/kg de DOPA). Le tracé cortical est rapide, analogue au tracé cortical d'éveil. Absence totale de pointes P.G.O. Mydriase et membranes nictitantes rétractées.

VI 5 HTP + DOPA (30 minutes après une injection intrapéritonéale de 30 mg/kg de 5 HTP et de 30 mg/kg de DOPA) Tracé cortical fait de fuseaux. Absence de pointes P.G.O. Myosis et membranes nictitantes rétractées.

échelle : 3 sec. 50 microvolts.



Figure 11

DIAGRAMME REPRESENTANT L'ACTION DU 5-HTP SUR LES PHENOMENES PHASIQUES DU SOMMEIL PARADOXAL.

- en ordonnée : nombre de pointes par minutes.
- en abscisse : temps (en heure).
- à gauche : apparition de phases de S.P. avec activité de pointes P.G.O.
- à droite : injection intraveineuse de 30 mg/kg de 5-HTP. Suppression des pointes P.G.O. Réapparition progressive de 5 périodes de S.P. avec activité de pointes P.G.O.

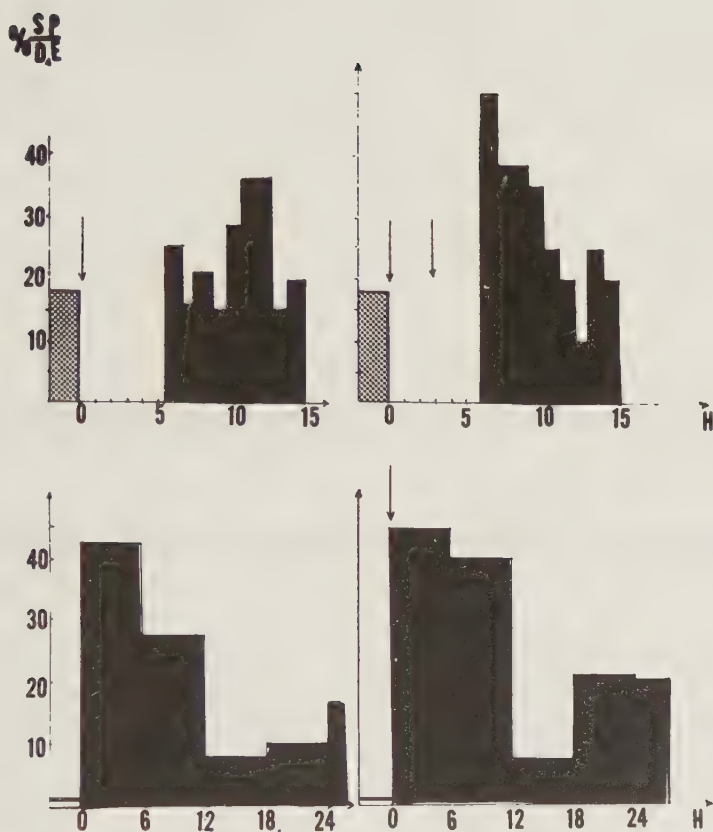


Figure 12

ACTION DU 5 HTP SUR LE SOMMEIL PARADOXAL (d'après VIMONT)

en haut : chat normal.

à gauche : l'injection de 50 mg/kg de 5HTP (↓) supprime le S.P. pendant 5 h 30 minutes.

à droite : une deuxième injection (↓ ↓), 3 heures après la première, supprime le S.P. pour une durée totale de 6 heures.

Il semble cependant qu'un rebond en S.P. apparaisse..

en bas : chat après privation de S.P.

à gauche : récupération normale après privation de S.P. de 3 jours. (P.)

à droite : une injection de 50 mg/kg de 5 HTP (↓) après 3 jours de privation de S.P. supprime le S.P. pendant 2 h 30.

Il semble que le rebond en S.P. qui suit, se prolonge jusque vers la 12ème heure.

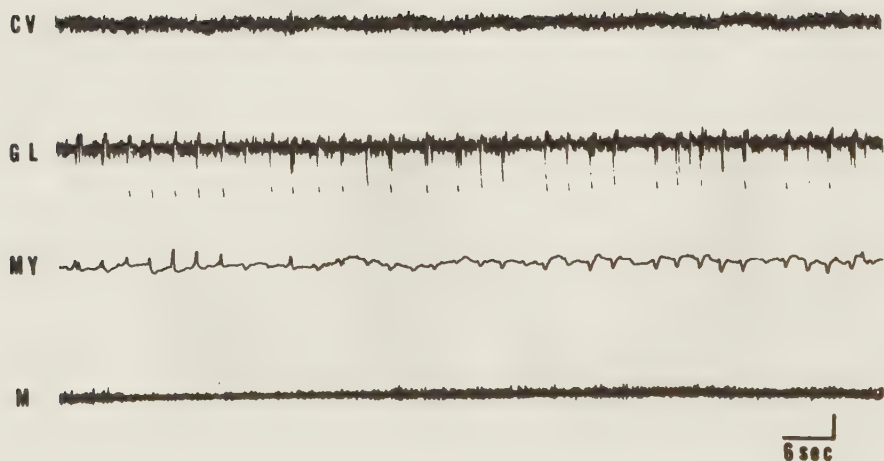


Figure 13

ACTIVITE PHASIQUE PENDANT LE SYNDROME RESERPINIQUE CHEZ UN ANIMAL CHRONIQUE.

4 heures après injection de 0,5 mg/kg de Réserpine, Activité phasique au niveau du noyau géniculé latéral, associée à une activité rapide corticale et une activité intense des muscles de la nuque.

calibrage : 6 sec. 50 microvolts.

b) - Lorsque l'injection de DOPA précède l'administration du 5-Hydroxytryptophane, on obtient d'abord un tracé de DOPA avec mydriase, éveil, pointes d'éveil accompagnées de mouvements oculaires et d'une activité nuquale intense ; 20 minutes après l'administration de 5-Hydroxytryptophane (I.P.) l'animal se met en myosis, le tracé cortical se ralentit nettement et on note une disparition totale des pointes ponto-géniculo-occipitales.

Les délais d'apparition de la première pointe et de la première phase de SP. sont identiques aux délais dus à l'administration de 5-Hydroxytryptophane seul. La récupération se fait avec rebound, identique à celui qui survient après le 5-Hydroxytryptophane seul.

c) - Lorsque la DOPA est administrée une heure après le 5-Hydroxytryptophane (myosis serré, ondes lentes et absence de pointes) on note une diminution très légère du myosis et une diminution des ondes lentes au profit d'une activité de fuseaux. L'effet du 5-Hydroxytryptophane prédomine.

En résumé, l'augmentation de la 5-Hydroxytryptamine, au niveau du cerveau et probablement au niveau des neurones sérotonergiques, par l'administration de 5-Hydroxytryptophane provoque une augmentation importante du S.L. et une suppression sélective du SP., qui réapparaît ensuite facilement, après 6 heures.

- l'augmentation des catécholamines cérébrales par administration de DOPA provoque une diminution du S.L. et du SP. au profit de l'éveil.

- lors des associations 5-Hydroxytryptophane + DOPA, l'effet "hypnogène" du 5-Hydroxytryptophane prédomine nettement.

C) LES MOBILISATEURS.

1 - La Réserpine. -----

La Réserpine, extraite du *Rauwolfia* utilisé autrefois comme thériaque, a fait l'objet de très nombreuses études. Nous ne rappellerons que ses effets centraux : son action sédative et la déplétion des monoamines cérébrales qu'elle entraîne.

Après une latence de 2 heures en moyenne (PLUMMER, 1957), au cours desquelles peuvent se produire des phases d'agitation dues aux effets parasymphathicomimétiques, la réserpine entraîne une dépression de la mobilité, une sédation totale, une perte de l'agressivité et l'adoption d'une attitude caractéristique (BEIN, 1956). Les réflexes conditionnés sont diminués. La réserpinisation entraîne une bradycardie (BEIN), une hypotension artérielle, une hypothermie profonde, de la diarrhée et une hypersalivation. Les effets oculaires sont eux aussi très importants : myosis, relachement de la membrane nictitante, diminution de la fente palpébrale, larmolement et photophobie (PLUMMER, 1954).

Enfin les effets de la réserpine sur le sommeil ne semblent pas avoir fait l'objet d'études complètes jusqu'à celles de MATSUMOTO et JOUVET (1964). Ces auteurs enregistrant des animaux de façon continue pendant plusieurs jours, notèrent une disparition totale du SP. pendant près de 24 heures avec une réapparition et une récupération progressive.

Sur le plan biochimique son action est capitale car elle provoque une diminution importante et durable des monoamines cérébrales. Cet effet a été successivement découvert pour la Sérotonine par BRODIE, 1957 - PAASONEN, 1956 - SHORE, 1956 - et PLETSCHER, 1961 ; pour la noradrénaline par BRODIE, HOLZBAUER, 1956 - VOGTS, 1954 - et PAASONEN, 1956 ; pour la dopamine par CARLSSON et al., 1957 - 1958.

Cette déplétion atteint 50 % du stock une demi-heure après l'injection, 90 % après une heure, la remontée ne débute qu'au delà de la 36ème heure et n'est totale qu'à la 140ème heure (PLETSCHER, 1961).

Les mécanismes d'action sont loin d'être encore totalement élucidés. Pour BRODIE, il n'existerait plus de réserpine dans le cerveau au bout de deux heures et la déplétion serait due à un désarmorage de la pompe à amine qui recevrait son énergie de l'A.T.P.

Pour SHEPPARD et PLUMMER (1957), la réserpine persisterait plus longtemps et ne serait que lentement éliminée.

La réserpine n'agit pas que sur le métabolisme des monoamines elle modifierait également le métabolisme d'autres substances cérébrales telles que le Gaba, substance qui inhiberait la transmission au niveau des synapses axodendritiques du système nerveux. La réserpine diminue la concentration cérébrale de l'acide alpha aminé-butérique, tandis que, tout comme pour les monoamines, l'iproniazide prévient cet effet (BALZER, 1961).

2 - Autres mobilisateurs. (*)

La réserpine et les autres alcaloïdes du Rauwolfia ne sont pas les seuls corps à provoquer une déplétion des amines cérébrales, des dérivés de synthèse de plus en plus nombreux entraînent des variations des stocks de catécholamines et sérotonine cérébrale : tels sont les benzoquinolizines et les aralkylamines.

Les Benzoquinolizines.

Le Nitoman ou Tetrabénazine, le Ro 4-9288, le Ro 4-9571, provoquent une déplétion des monoamines cérébrales et une sédation. Mais cette déplétion est moins durable et surtout beaucoup moins intense. Si on chiffre à 100 % le taux des monoamines cérébrales, la déplétion entraînée par la réserpine atteint 95 %, 80 % pour le Nitoman, et que 50 % pour le Ro 4-9288 (réf. in PLETSCHER, LEUSEN, 1961 - QUINN, 1959).

Les plus grands écarts concernent la noradrénaline et PLETSCHER en a déduit que l'action tranquilisante des mobilisateurs d'amines devait être attribué à la baisse de la noradrénaline plutôt qu'à la mobilisation de la sérotonine.

Les Aralkylamines.

D'autres corps de synthèse encore plus récents entraînent des variations inégales des amines cérébrales (réf. in PLETSCHER, 1966) :

(*) Nous remercions le Professeur PLETSCHER, de Bâle, de nous avoir fourni gracieusement ces nombreux corps de synthèse.

Le Ro 6861 est capable de libérer la sérotonine cérébrale, mais par suite du blocage compétitif de la monoaminoxidase, la sérotonine libérée n'est pas métabolisée, mais sort, probablement, du cerveau par diffusion dans le sang. Il en résulterait donc, au commencement de l'action du Ro 4-6861, une situation comparable à celle observée lors de la combinaison monoaminoxidase - Réserpine. Au bout de 16 heures, les "stocks" de sérotonine sont vides et ne se remplissent qu'après plusieurs jours (PLETSCHER, 1963 - LIPPMANN, 1965 - FULLER, 1965 (DAPRADA, 1965).

Le Ro 4-7654 est semblable au Ro 6861, il n'agit que sur la sérotonine et est sans action sur la dopamine et la noradrénaline mais sa durée d'action est brève.

Le Ro 4-9040 a des effets comparables à ceux de la réserpine, mais de courte durée. L'injection entraîne une libération de noradrénaline, de dopamine et de sérotonine.

Les composés qui diminuent seulement la 5-Hydroxytryptamine cérébrale sans affecter les catécholamines (6861 - 7654) provoquent au début une augmentation de l'activité locomotrice spontanée, 16 heures après l'injection, le comportement redevient normal quoique la 5-Hydroxytryptamine ait atteint son taux maximum de décroissance.

Le 9040, outre son action sur la 5-Hydroxytryptamine, provoque aussi une diminution marquée de la noradrénaline et de la dopamine, et une baisse de l'activité locomotrice.

Ainsi il semble que la diminution de l'activité motrice soit plutôt contemporaine de la diminution des catécholamines que de la 5-Hydroxytryptamine. (PLETSCHER 1963).

3 - Résultats.

a) Réserpine.

La réserpine a été administrée par voie intraveineuse ou intrapéritonéale aux doses de 0,5 mg/kg le premier jour et 0,25 mg/kg partir du 2ème jour lorsqu'il était nécessaire d'entretenir le syndrome réserpinique. Il a été réalisé 16 expériences sur des animaux normaux ou pontiques qui ont toutes amenées d'emblée le même résultat, exception fait d'une expérience qui nécessita une deuxième injection.

Comportement

Deux phases comportementales peuvent être dissociées :

- la première phase qui débute peu après l'injection pourrait être qualifiée de phase d'agitation, les phénomènes parasympathicomimétiques cliniques sont très accusés : larmolement, l'ypersalivation, défécation et vomissement (BOGDANSKI, 1961). L'animal est agité, tente à plusieurs reprises de s'échapper. La polypnée, les mouvements des yeux sont intenses, la tachycardie est de règle (160 à 180 par minute).

Cette phase dure en moyenne une heure à une heure et demie.

- après une heure l'animal se calme et adopte la position caractéristique du chat réserpiné : couché, les pattes antérieures écartées et la tête entre les pattes reposant sur le museau. Le myosis est intense, les membranes nictitantes sont relâchées, le larmolement persiste, l'animal est photophobe. On observe de très nombreux mouvements des yeux, très rapides et discrets, on peut aussi observer des mouvements des pattes, des oreilles, ces faits sont à rapprocher des décharges musculaires phasiques du S.P. La respiration est calme, le rythme cardiaque baisse rapidement et atteint des valeurs nettement inférieures à la normale (80 à 90 par minute au lieu de 120 à 130).

Après une seule injection de réserpine, cette attitude persiste plus de 48 heures. Le retour à un comportement normal est très lent.

Tracé polygraphique.

L'étude E.E.G. est alors capitale, on note une transformation de tous les composants :

Une demi-heure en moyenne après l'administration de réserpine, on note sur le tracé cortical une disparition complète des ondes lentes au profit d'une activité rapide permanente et microvoltée, caractéristique de la réserpine (MAC LEAN, 1955).

Au moment où le myosis est à son maximum, après une latence de 30 à 45 minutes (I.V. et de 90 minutes (I.P.)), la réserpine, au niveau de la formation réticulée pontique, des noyaux géniculés latéraux et du cortex occipital, entraîne l'apparition de pointes monophasiques identiques à celles qui surviennent spontanément au cours du S.P.

Ces pointes ponto-géniculo-occipitales, d'abord isolées et transitoires, se groupent en bouffées, et 3 heures après l'injection deviennent permanentes et atteignent un taux stable de décharge de 30 à 50 pointes par

minute. Cette activité de pointes persiste de façon continue pendant une durée de 30 à 50 heures. Elles sont contemporaines des discrets mouvements latéraux des yeux décrits plus haut. (figure 14).

L'activité électromyographique des muscles de la nuque est importante, il n'existe plus de phase d'atonie. Le sommeil paradoxal est donc supprimé dans sa composante tonique essentielle.

L'animal peut encore réagir aux différentes sollicitations du milieu extérieur, il y a alors recrudescence des décharges de pointes. La décroissance est progressive et survient vers la 30ème heure, les pointes tendent alors à disparaître, 2 à 3 minutes après chaque phase de S.P., pour croître à nouveau et disparaître totalement vers la 50ème heure. Cette activité ne survient plus qu'immédiatement avant et pendant le sommeil paradoxal.

Récupération

Les premières ondes lentes font leur réapparition entre la 18ème et la 21ème heure après l'injection de réserpine. La 1ère phase de S.P. typique avec activation corticale nette, atonie musculaire totale et mouvements rapides des yeux, ne survient que vers la 22ème à la 24ème heure.

Auparavant, il peut exister quelques courtes périodes avec recrudescence de pointes en bouffées, mais sans activation corticale nette, ni atonie nuquale totale.

La réapparition du S.P. est lente et progressive (MATSUMOTO, 1964). Le retour à des pourcentages normaux s'effectue par paliers avec une augmentation progressive de la durée des phases et une diminution de l'intervalle moyen (en moyenne + 3 % de S.P. par 24 heures).

Des contrôles effectués jusqu'au 8ème jour n'ont pas montré de rebound de récupération.

Animal pontique

L'action de la réserpine sur l'animal pontique est identique à celle observée sur l'animal normal. Les bouffées de pointes monophasiques apparaissent 45 minutes après l'injection de réserpine et persistent de façon continue pendant 24 à 36 heures. Elles ont le même aspect qu'au cours du S.P. Le S.P. qui se caractérise par l'atonie nuquale réapparaît après le même délai que chez l'animal normal ; la récupération est identique, mais nous avons observé plusieurs décès de telles préparations, par ailleurs déjà très fragiles, avant retour complet du S.P.

- Cette mise en jeu élective de certains phénomènes phasiques du S.P., après réserpine, persiste sous curarisation. Elle a permis de préciser, au cours d'expériences aiguës, les localisations et les structures déclenchantes de cette activité phasique ponto-géniculo-occipitale. (JEANNEROD, 1965).

Outre le pont (JOUVET et MICHEL, 1959 - BIZZI et BROOKS, 1963), le noyau géniculé latéral et le système visuel, on note quelques zones qui avaient échappé à l'expérimentation chronique : cervelet et thalamus médian.

Les pointes géniculo occipitales persistent après des sections immédiatement rétropontiques alors qu'elles disparaissent après section trans-pontique ou section minimum efficace laissant en arrière d'elle le point de départ de cette activité.

Les coagulations des noyaux vestibulaires, les lésions postérieures (au niveau du tegmentum bulbaire) et les lésions médianes du tegmentum pontique n'ont aucun effet, par contre une lésion bilatérale de la partie latérale paramédiane du tegmentum pontique dans sa moitié dorsale les font disparaître.

b) Association Réserpine + précurseurs.

La réserpine entraînant une déplétion en sérotonine d'une part, et en catécholamines d'autre part, il était intéressant d'administrer tour à tour les deux précurseurs qui passent la barrière hémato-méningée et qui rétablissent le taux normal des monoamines.

Réserpine + 5-Hydroxytryptophane.

Après réserpine, l'administration de 5-Hydroxytryptophane, qui entraîne une reconstitution du stock de sérotonine pendant 2 à 3 heures (GREEN, 1964), modifie profondément le tracé polygraphique :

- immédiatement après l'injection de 5-Hydroxytryptophane (30 mg/kg I.V.), ou au bout de 20 minutes (50 mg/kg I.P.), on note sur les structures sous-corticales une disparition totale des décharges de pointes ponto-géniculo-occipitales. Cette inhibition persiste pendant 3 à 4 heures, la réapparition des pointes est lente et progressive et le syndrome réserpinique de décharge est de nouveau stable à la 6ème heure.

- le tracé cortical est de nouveau lent pendant la durée de l'inhibition des pointes ponto-géniculo-occipitales (ondes lentes de 2 à 4 c/. - 95 %). (MATSUMOTO 1964).

- la récupération du S.P. est lente et progressive, sans rebound, comme sous réserpine seule.

Réserpine + DOPA.

L'administration de DOPA (30 à 50 mg/kg) après réserpine, quand le syndrome réserpinique est amorcé et stable, entraîne : (figure 15)

- persistance des pointes ponto-géniculo-occipitales dues à la réserpine, avec même une discrète augmentation (+ 50 % pendant 3 heures).

- réapparition plus précoce du sommeil lent.

- réapparition 3 à 6 heures après DOPA de phases typiques de S.P. avec atonie musculaire totale, mouvements rapides des yeux et activation corticale.

- enfin le retour à des pourcentages normaux de SP/DE est nettement plus rapide que chez l'animal uniquement traité à la réserpine.

COMPARAISON RESERPINE ET RESERPINE + DOPA

SP/DE (DE = 12 h)

Contrôle	+ 12 h	+ 24 h	+ 36 h	+ 48 h	+ 60 h	+ 72 h
14,6	Réserpine 0 %	1,04 %	3,33 %	1,94 %	6,80 %	8,4 %
15,2	Réserpine 0 %	3,4 %	+ DOPA 5,97 %	10,41 %	10,83 %	14,86 %

b) Action des Benzoquinolizines. (Nitoman, Ro 9288, Ro 9571)

Même après administration de Nitoman (20 et 30 mg/kg), le plus actif des benzoquinolizines utilisés, (mais quand même moins puissant que la réserpine sur la déplétion des amines cérébrales) nous n'avons pu obtenir de syndrome réserpinique à type de décharge de pointes ponto-géniculo-occipitales mais bien au contraire une inhibition des pointes ponto-géniculo-occipitales.

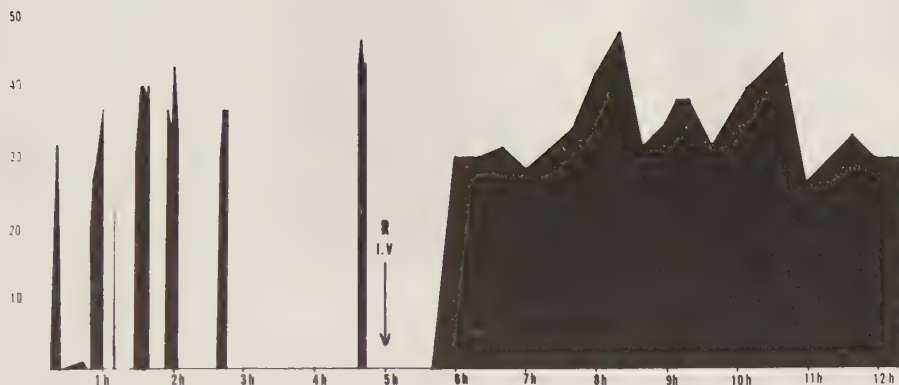


Figure 14

DIAGRAMME REPRESENTANT L'ACTION DE LA RESERPINE SUR L'ACTIVITE DE POINTES PONTO-GENICULO-OCCIPITALES.

- en ordonnée : nombre de pointes P.G.O. par minutes (enregistrées par un compteur automatique).
- en abscisse : temps en heures.

Sur la gauche, avant l'injection de Réserpine, il y a apparition périodique de 7 phases de sommeil paradoxal (qui s'accompagnent d'un taux de pointes de 30 à 40 par minutes).

Au milieu, injection intraveineuse de 0,5 mg/kg de Réserpine, on remarque l'installation rapide des pointes qui persistent de façon continue à un niveau identique à celui du S.P.

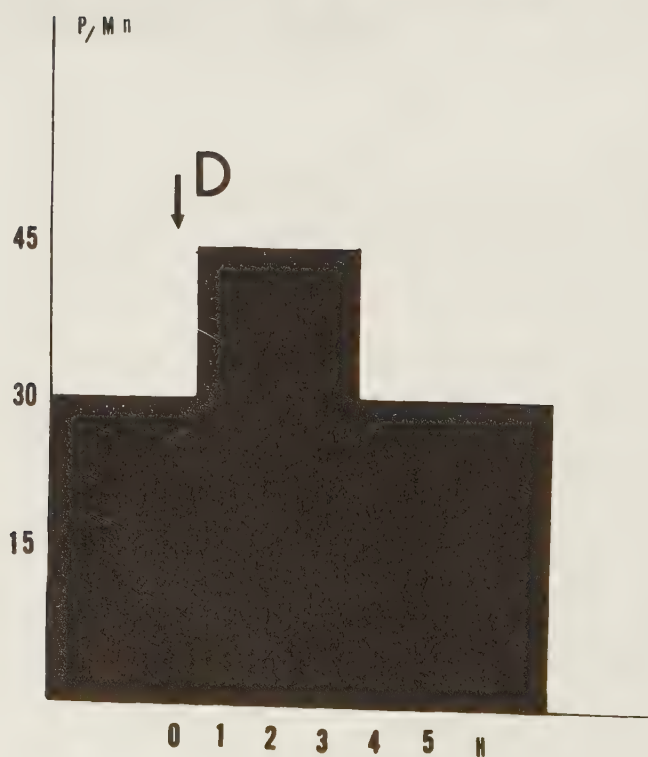
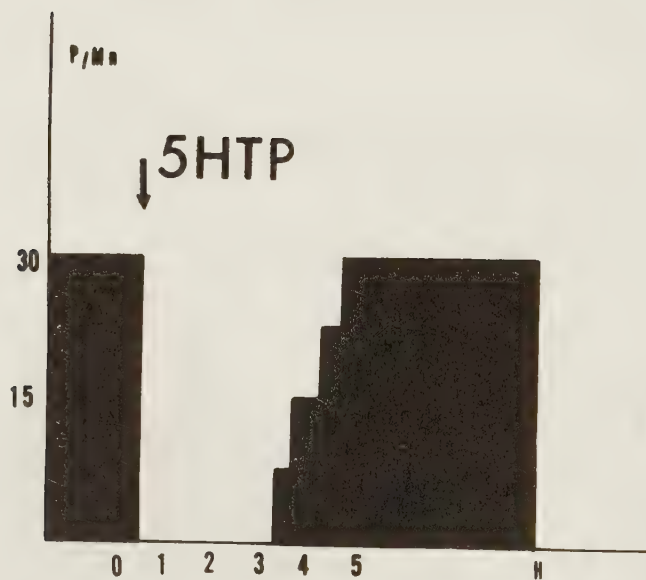


Figure 15

DIAGRAMME REPRESENTANT L'ACTION DES PRECURSEURS DES MONOAMINES (5 HTP et DOPA) SUR LES PHENOMENES PHASQUES DECLENCHEES PAR LA RESERPINE.

- en ordonnée : nombre de pointes P.G.O. par minutes.
- en abscisse : temps en heures.
- en haut : 5 HTP l'injection intraveineuse de 30 mg/kg supprime immédiatement les pointes P.G.O. Leur réapparition s'effectue par paliers.
- en bas : DOPA, l'injection intrapéritonéale de 30 mg/kg de DOPA augmente sensiblement le taux de décharge des pointes P.G.O. pendant 3 heures.

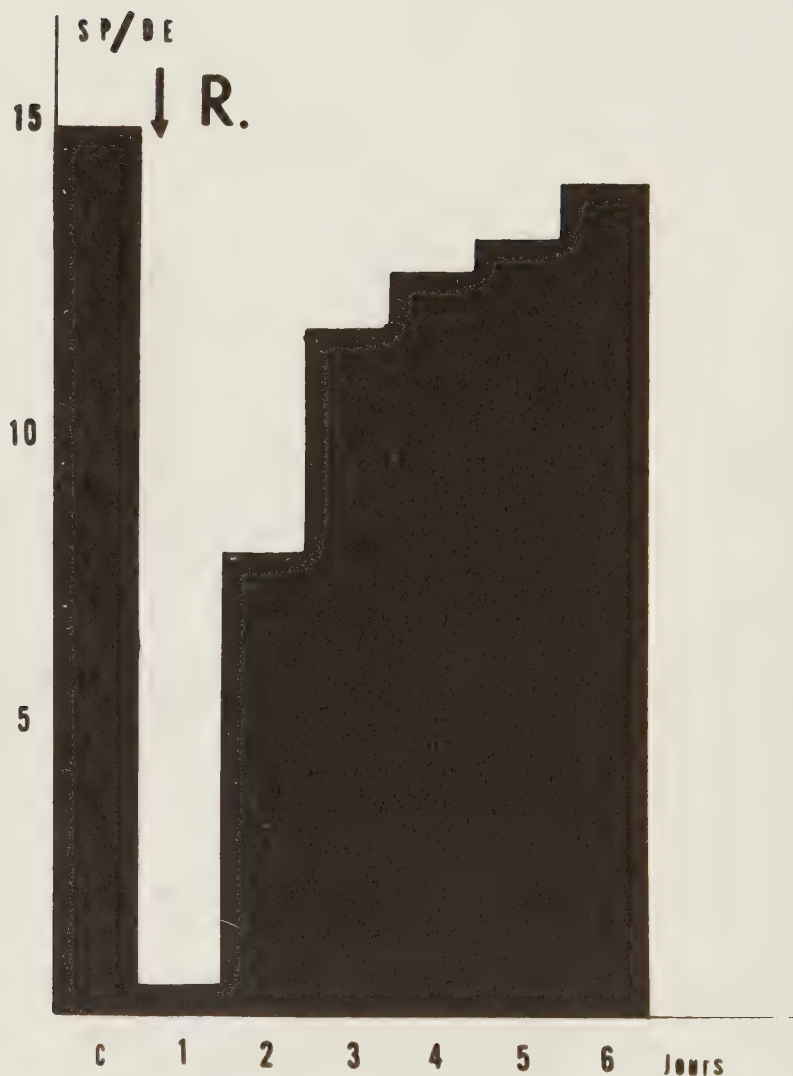


Figure 16

DIAGRAMME REPRESENTANT L'ACTION DE LA RESERPINE SUR LE SOMMEIL PARADOXAL DU CHAT NORMAL.

- en ordonnée : pourcentage de S.P.
- en abscisse : temps en jour.
- à gauche C - pourcentage de contrôle.
- l'injection de 0,5 mg/kg de Réserpine supprime le S.P.
- la récupération s'effectue par paliers sans rebound.

Nous avons par contre retrouvé :

- la sédation et l'adoption d'une attitude réserpinique.
- le myosis.
- l'absence totale d'ondes lentes.

Le taux de mortalité élevé (100 %) nous a amené à interrompre l'utilisation de telles substances.

c) Action des aralkylamines.

Composés n'agissant que sur la sérotonine : Ro 6861, Ro 7654.

1) Le Ro 6861 (le plus actif et dont l'action est la plus durable) a été utilisé aux doses de 5 à 25 mg/kg par voie intra-péritonéale. On peut distinguer deux périodes après son injection :

- la première période dure en moyenne 16 heures. Elle est donc contemporaine de la décroissance de la 5-Hydroxytryptamine. Elle est caractérisée par un syndrome de type amphétaminique : hyperéveil, agitation, mydriase.

L'activation corticale est intense, il y a absence totale de pointes ponto-géniculo-occipitales et par suite du S.P.

- vers la 16ème heure, l'animal se calme, il adopte l'attitude caractéristique du chat réserpiné et se met en myosis.

Au même moment, au niveau du noyau géniculé latéral (pour une dose minimum de 10 mg/kg), on note l'apparition d'un syndrome réserpinique de pointes ponto-géniculo-occipitales. Le taux de décharge moyen est de 20 pointes par minute et tend à croître jusqu'à la 24ème heure. La décroissance débute vers la 42ème heure et le syndrome disparaît vers la 60ème heure.

Mais à la différence de la Réserpine, le S.P. avec inhibition du tonus musculaire des muscles de la nuque fait sa réapparition vers la 24ème heure de façon très importante, surtout entre la 24ème et la 30ème heure (25 %). Par la suite, on constate une baisse intense et une remontée par paliers en 3 jours.

2) Avec le Ro 7654 aux doses de 15 à 25 mg/kg, dont la durée d'action est brève et moins intense, nous retrouvons la distinction des deux phases :

- la première qui se caractérise par l'hyperéveil et un état d'activation corticale, est contemporaine de la diminution de la 5-Hydroxy-tryptamine. L'inhibition du S.P. est de 16 heures.

- la deuxième phase est marquée par la réapparition des pointes mais isolées, et la réapparition du S.P. spontané. Il n'existe pas de syndrome réserpinique à type de décharge continue de pointes ponto-géniculo-occipitales. Dès la 24ème heure les pourcentages de SP sont et demeurent normaux.

Composés agissant à la fois sur la sérotonine et sur les catécholamines.

Le Ro 9040 aux doses de 15 à 40 mg/kg qui entraîne à la fois une déplétion de sérotonine et des catécholamines, n'est pas suivi d'agitation et d'activation corticale prolongée.

Il n'existe pas d'apparition de syndrome réserpinique des pointes ponto-géniculo-occipitales.

Il n'existe pratiquement pas de variation des pourcentages du S.P.

D) MONOAMINOXYDASES ET INHIBITEURS DES MONOAMINOXYDASES.

Les monoaminoxydases sont contenues dans les mitochondries (70 %) et dans les microsomes (30 %) (réf. in ZELLER, 1961 -GARATTINI, 1961). Elles jouent un rôle prépondérant dans le métabolisme de la sérotonine mais interviendraient aussi dans le métabolisme d'autres amines (tryptamine et catécholamines).

C'est en 1952 que ZELLER démontra pour la première fois l'action inhibitrice in vivo et in vitro de la monoaminoxydase par l'iproniazide.

Depuis, cette fonction a été retrouvée pour de nombreux composés possédant ou non la fonction hydrazine ou hydrazide.

Parallèlement à l'inhibition de la monoaminoxydase, la concentration des monoamines augmente dans le cerveau, les gradients de concentration ne sont pas identiques, la sérotonine augmente plus vite que la noradrénaline et cette différence de gradient serait pour BRODIE due à la différence de vitesse de synthèse (réf. in LEVY, 1961).

De plus les inhibiteurs des MAO entraîneraient des variations du rapport sérotonine libre/sérotonine liée au profit de la sérotonine libre, sans variations du rapport noradrénaline libre/noradrénaline liée. Chez le chat, l'administration quotidienne du phényl iso-propyl-hydrazine (2 mg/kg) double le taux cérébral de 5-Hydroxytryptamine en 3 jours et l'amène à 170/100 de sa valeur normale en 5 jours. Mais chez le chat ni l'iproniazide (VOGTS, 1959) ni le phényl iso-propyl hydrazine (BRODIE et al.) n'élèvent la concentration de la noradrénaline du cerveau (LEVY, 1961). Il est généralement admis que l'élimination urinaire de l'acide 5-Hydroxyindolacétique, principal métabolite de la 5-Hydroxytryptamine après sa désamination oxydative, est réduite sous l'influence des inhibiteurs des monoaminoxydases.

Les inhibiteurs des monoaminoxydases n'agiraient pas que sur les monoaminoxydases, leur action pourrait s'étendre à la décarboxylase (5-Hydroxytryptophane et DOPA décarboxylase seraient identiques) et aux diamino oxydases (LEUSEN, 1961).

PLETSCHER classe les substances qui exercent une action inhibitrice sur les monoaminoxydases suivant la durée de leur action nous reproduisons cette classification (1961) :

Les inhibiteurs des monoaminoxydases à longue durée d'action,
(plusieurs jours).

- les dérivés des hydrazides : l'iproniazide.
- les hydrazines, la phényl iso-propyl hydrazine.
- les amines cycliques qui inhiberaient plus les monoaminoxydases cérébrales que les monoaminoxydases hépatiques.

Les inhibiteurs des monoaminoxydases à courte durée,
(quelques heures),

- les dérivés amphétaminiques.
- les dérivés de l'harmane : harmaline.

Le mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé, de nombreuses hypothèses ont été émises (LEVY, 1961).

Pour quelques auteurs, un certain nombre des effets des inhibiteurs des monoaminoxydases ne dépend pas de leur action sur les monoamines et en particulier l'action des inhibiteurs des monoaminoxydases sur l'E.E.G. est indépendante des modifications du taux des monoamines, bien qu'il n'existe que peu de données précises à ce sujet (selon LEUSEN, 1961).

L'antagonisme réserpine - inhibiteurs des monoaminoxydases est maintenant certain et commun à tous les inhibiteurs des monoaminoxydases. Tous les effets de la réserpine sont inhibés, et il y a prédominance des signes sympathiques centraux (réf. in LEVY, 1961).

Jusqu'à l'heure actuelle, l'étude de l'action des inhibiteurs des monoaminoxydases n'a été tentée que sur le "sommeil expérimental", c'est-à-dire sur un état de narcose provoqué soit par l'alcool, soit par le chloral, ou l'hexobarbital (LEVY, 1961).

Les inhibiteurs des monoaminoxydases, iproniazide et phényl iso-propyl hydrazine (longue durée d'action), inhibent le métabolisme des barbituriques et des thiobarbituriques pendant près de 24 heures. L'iproniazide, administré à la souris, 4 à 24 heures avant la réserpine, réduit la potentialisation du sommeil expérimental. De même les inhibiteurs des monoaminoxydases inhibent la potentialisation du sommeil expérimental provoqué par l'injection de 5-Hydroxytryptophane ou de DOPA. Quant au sommeil physiologique, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude portant sur son action.

Résultats.

Nous avons testé, chez le chat, l'action de 5 inhibiteurs différents des monoaminoxydases, qui se sont révélés être des agents très actifs, susceptibles de supprimer électivement le S.P.

Les drogues suivantes ont été utilisées et injectées par voie intra-péritonéale, ou sous-cutanée :

- harmaline : 20 mg/kg
- tranylcypromine : 2 à 5 mg/kg
- iproniazide: 20, 40, 80 et 100 mg/kg
- nialamide : de 2 à 50 mg/kg
- phényl-iso-propyl hydrazine : de 0,35 à 4 mg/kg.

De nombreuses expériences ont été réalisées avec des injections successives et croissantes.

1) Inhibiteurs des monoaminoxydases à courte durée d'action. (harmaline et tranylcypromine).

La tranylcypromine à la dose de 2 mg/kg, l'harmaline à la dose de 20 mg/kg entraînent l'apparition successive de deux phases comportementales et E.E.G. nettement distinctes :

Comportement :

- pendant une à deux heures, l'animal présente un état d'agitation intense, avec mydriase totale, polypnée et hyperthermie.

- après cette phase de type "amphétaminique", l'animal se calme mais reste en mydriase.

Tracé polygraphique :

- la première phase se caractérise par un tracé cortical rapide en permanence.

- après 2 heures, on note l'apparition de fuseaux qui vont persister pendant une durée moyenne de 12 heures avec absence totale de pointes ponto-géniculo-occipitales. La première pointe ne survient que vers la 12ème heure, alors que la première phase de S.P. n'arrive qu'après 14 à 16 heures.

La récupération s'effectue progressivement en 48 heures par paliers sans rebond.

L'injection de 5 mg/kg de tranlycypromine entraîne l'apparition d'un état d'agitation intense avec polypnée et activation corticale. Les fuseaux corticaux ont bien fait leur apparition après 2 heures malgré la persistance de l'état d'excitation intense. L'animal est décédé vers la 10ème heure sans réapparition des pointes ponto-géniculo-occipitales.

Ce syndrome amphétaminique occasionné par les inhibiteurs des monoaminoxydases à courte durée d'action ne rend donc pas la suppression du S.P. très significative.

2) Inhibiteurs des monoaminoxydases à longue durée d'action.

Avec les inhibiteurs des monoaminoxydases à longue durée d'action de nombreux types d'expériences ont pu être réalisés :

- rapport dose/effet par injection de doses croissantes,
- injections répétées de doses sous-liminales,
- privation totale de S.P. par injections répétées,
- injection après privation instrumentale sélective de S.P.

a) Injection unique de 10 mg/kg de nialamide.

Elle entraîne :

Comportement :

L'animal reste calme, couché, on ne note aucune variation de l'agressivité et de la mobilité. Les pupilles sont en mydriase, les nictitantes rétractées au début. A partir du 2ème jour, on est en présence d'un comportement de sommeil calme normal et les nictitantes sont relâchées.

Tracé polygraphique :

Durant les 6 premières heures, le tracé cortical est fait de grands fuseaux, semblables à ceux du cerveau isolé.

Puis on constate une alternance de fuseaux et d'ondes lentes de haut voltage. Après 12 heures apparaissent les premières phases d'éveil avec activation corticale, et le reste est fait de sommeil lent physiologique tout à fait normal mais avec une absence totale de pointes ponto-géniculo-occipitales et de S.P.

L'inhibition des pointes ponto-géniculo-occipitales est de 80 heures, alors que l'inhibition du S.P. est en moyenne de 90 à 100 heures. Les phases de pointes ponto-géniculo-occipitales sont d'abord très espacées et très courtes, puis peu à peu s'allongent et s'accompagnent d'activation corticale. L'inhibition du tonus musculaire est la dernière à survenir. Ce sont enfin de vraies phases de S.P. mais très espacées, elles sont de durée normale et c'est l'intervalle qui va progressivement diminuer. La récupération se fait par paliers successifs (+ 4 % par 24 heures) et la récupération n'est complète qu'au 8ème jour, et cela pour une seule injection de 10 mg/kg.

L'action de l'iproniazide est comparable à celle de la nialamide. La dose active, supprimant de façon durable et élective le S.P., est de 80 à 100 mg/kg, alors que des doses de 30 à 40 mg/kg n'ont pas d'effet.

RECUPERATION APRES NIALAMIDE

(Pourcentage du S.P. sur 24 heures, 8 tracés, de 7 à 10 mg/kg).

Contrôle	0 à 100 h	124 h	148 h	172 h	196 h
15,6 %	0 %	4 %	8 %	12 %	16 %

b) Rapport Dose/Effet

Nous avons recherché si le temps d'inhibition des pointes ponto-géniculo-occipitales provoqué était proportionnel à la dose administrée. Nous avons pour cela injecté, à des animaux normaux chroniquement implantés, des doses croissantes de nialamide et déterminé à l'aide de tracés de longue durée, les temps de suppression des pointes ponto-géniculo-occipitales et du S.P. Cette étude a été très longue du fait de la nécessité de respecter entre les expériences, sur un même animal, un temps de récupération suffisant (2 à 3 semaines).

De 2 à 6 mg/kg de nialamide, nous voyons que l'inhibition des pointes ponto-géniculo-occipitales et du S.P. est de courte durée et que le laps de temps séparant la réapparition de la première pointe de la première phase de S.P. est très faible.

Brusquement, pour des doses avoisinants 7 mg/kg, nous constatons que l'inhibition des pointes ponto-géniculo-occipitales devient très im-

portante. De même que le laps de temps séparant la première pointe de la première phase de S.P. augmente considérablement (de 5 à 15 heures). De même, dès ce seuil de 7 mg/kg, la récupération s'effectue très lentement et par paliers successifs (+ 4 % par 24 heures) et sans rebound.

DOSE mg/kg	SUPPRESSION	SUPPRESSION
	P.G.O. h.	S.P. h.
2	2	2
4	2	2
5	2 h 30	3
6	4	4 h 30
7	60	
7,5	72	77
8	70	75
10	80	95 100

Ce brusque changement dans la durée de suppression des pointes ponto-géniculo-occipitales et surtout l'importance des écarts pour une très faible variation de dose (1 mg/kg) n'est pas sans suggérer l'existence d'une dose-seuil et d'un blocage enzymatique total au delà de cette dose.

c) Injections répétées de doses sous-liminales.

L'hypothèse d'un blocage enzymatique total va être confirmée par l'expérience suivante. En effet, les faibles doses d'inhibiteurs des monoaminoxydases ne donnent qu'une inhibition partielle des monoaminoxydases, mais la répétition de doses faibles entraîne une cumulation de l'action et l'obtention d'une inhibition de 100 % en quelques jours (HESS, 1958).

Des doses répétées de 2 mg/kg par jour de nialamide (dose insuffisante lorsqu'elle est unique pour bloquer totalement et de façon durable les pointes ponto-géniculo-occipitales et le S.P.) entraînent une baisse progressive de la quantité de S.P. quotidienne jusqu'à une suppression totale le 5ème jour alors que le sommeil lent est augmenté.

	SP/DE	SL/DE
Contrôle	14 %	54 %
1er jour	9,3 %	67 %
2ème jour	6,3 %	78 %
3ème jour	3,7 %	84 %
4ème jour	2,6 %	89 %
5ème jour	0 %	90 %

Dès l'obtention de l'inhibition des pointes ponto-géniculo-occipitales et par suite du S.P., les injections ont été suspendues et la récupération s'est effectuée, comme il était plausible de le penser, par paliers successifs, et il a fallu attendre 8 jours pour retrouver des pourcentages de S.P. identiques aux pourcentages de contrôle. (figure 17)

De fortes doses, (30 à 50 mg/kg), entraînent une suppression totale des pointes ponto-géniculo-occipitales et du S.P. accompagnée par un tracé cortical constitué par des fuseaux pendant 95 % du temps d'enregistrement et sont suivies rapidement de la mort de l'animal ; l'injection de 5 mg/kg (qui entraîne une inhibition de 3 heures seulement) suivie le lendemain d'une injection de 10 mg/kg, donne les mêmes résultats qu'une injection de 30 mg/kg. Il y a donc bien cumulation des effets.

d) Inhibiteurs des monoaminoxydases et privation sélective instrumentale de S.P. (VIMONT, 1965).

Alors qu'une privation sélective de S.P. de 3 jours entraîne un rebound important du S.P. (60 % durant les 6 premières heures) et une augmentation des phénomènes phasiques du S.P., l'injection d'une seule dose de 10 mg/kg de nialamide, pratiquée après la même privation, supprime :

- l'apparition des pointes ponto-géniculo-occipitales pendant 3 jours.
- par conséquence le S.P. pendant la même durée.
- le S.P. ne revient que très progressivement à un chiffre normal, les taux de contrôle ne sont retrouvés que 2 jours après le retour du S.P., soit 5 jours après l'injection. Le rebound et l'augmentation des phénomènes phasiques sont supprimés.

- le S.L. persiste normalement pendant toute cette période.

Le retour à des pourcentages normaux de S.P. s'effectue donc plus rapidement après privation que chez l'animal normal, les paliers sont doubles (+ 8 % par 24 heures au lieu de 4 %) mais le rebond de la privation, est totalement supprimé. Ces données confirment donc bien la "monoaminoxydase-dépendance" des pointes ponto-géniculo-occipitales et du S.P.

e) Inhibiteurs des monoaminoxydases et privation de S.P. au long cours.

Nous avons essayé de provoquer des privations de longue durée à l'aide d'injections répétées d'inhibiteurs des monoaminoxydases dont nous venons de décrire l'effet supprimeur sur le S.P.

Nialamide, Iproniazide.

Plusieurs tentatives ont toujours été suivies de la mort de l'animal, dans un tableau d'adynamisme, d'adipsie et d'anorexie. Nous pensons que la mort de l'animal peut être attribuée à une inhibition totale des monoaminoxydases, principalement des monoaminoxydases hépatiques.

Phényl-iso-propyl-hydrazine.

D'autres inhibiteurs, tel que la phényl-iso-propyl-hydrazine, ont une action inhibitrice plus sélective des monoaminoxydases cérébrales que des monoaminoxydases hépatiques à condition d'être injectés par voie sous-cutanée (COUTEAUX, 1965).

Deux expériences de très longue durée (48 et 39 jours de tracé continu nécessitant respectivement l'enregistrement continu de 7 km 200 et 5 km 85 de papier. . .) ont été réalisées, elles ont comporté :

1°) - une phase de contrôle (4 jours).

2°) - une phase de suppression totale de S.P. par phényl-iso-propyl-hydrazine.

3°) - une phase de récupération.

- 1°) Le contrôle a duré 4 jours et a permis d'établir le rythme de base de l'animal mis en expérience, de façon à n'utiliser que des animaux ayant une périodicité voisine de la périodicité standard.

- 2°) La suppression par drogues a été réalisée à l'aide d'injections répétées de phényl-iso-propyl-hydrazine par voie sous-cutanée à doses croissantes de 0,35 mg/kg le premier jour jusqu'à 4 mg/kg les derniers jours, de façon à réaliser une inhibition totale des pointes ponto-géniculo-occipitales et du S.P. L'apparition d'une pointe géniculée sur le tracé entraînait l'obligation d'injecter une nouvelle dose. L'inhibition totale du S.P. a pu ainsi être obtenue pendant des durées de 29 et 27 jours. (figure 19)

En cours de privation, il a été noté :

- une perte de poids très importante de plus du 1/4 du poids de l'animal.

- l'animal est calme, la mydriase est constante. Vers le 25ème jour, il apparaît une anorexie et une adipisie, et il a fallu soutenir ces animaux par des gavages et des injections de sérum glucosé.

- chez le chat normal, le S.L. représente en moyenne 50 % du nycthémère, sous phényl-iso-propyl-hydrazine on voit apparaître une diminution progressive du sommeil lent au profit de l'éveil. Les 10 premiers jours, la baisse n'est que de 10 % (S.L. = 40 %) mais va en s'accroissant au fur et à mesure de la poursuite de l'expérience pour ne plus représenter que 25 à 30 % vers le 25ème jour. L'éveil (activation corticale, E.M.G. intense et mouvements oculaires d'éveil) occupe alors 75 % du nycthémère.

- 3°) La récupération est très différente de celle que l'on observe après privation sélective instrumentale, elle entraîne en effet l'apparition de véritables états narcoleptiques.

- pendant 48 heures, après la dernière injection, il y a toujours suppression du S.P., et la baisse progressive du S.L. au profit de l'éveil se poursuit.

- la première phase de S.P. réapparaît entre la 42ème heure et la 48ème heure. Ces phases sont de très courte durée et sont précédées de courtes phases d'ondes lentes (7 minutes). Dès le 3ème jour, elles sont nettement plus importantes mais ne surviennent que la nuit, les phases d'ondes lentes qui les précèdent vont en diminuant (3 minutes à 2 minutes les 3ème et 4ème jour). La baisse du S.L. se poursuit et le 4ème jour, on note une disparition totale du S.L. et le cycle normal Eveil → S.L. → S.P. est totalement bouleversé. Il y a transition directe de l'éveil au S.P., sans phase de S.L. intermédiaire. (figure 16).

- pendant une durée de 44 heures, il n'est observé que des phases de narcolepsie, ne survenant que la nuit, d'une durée moyenne de 17 minutes, donc nettement supérieure à la moyenne normale (6 minutes), alors que le pourcentage S.P./D.E. ou plutôt N/D.E. est voisin du pourcentage normal soit 14 %.

- dans les jours qui suivent, il y a alternance de S.P. normal (précédé de courtes phases d'ondes lentes) et d'épisodes narcoleptiques, le sommeil normal polyphasique est de retour, le S.L. retrouve ses valeurs habituelles progressivement.

- une autre expérience identique, interrompue par la mort de l'animal après 19 jours de privation totale de S.P., a permis de confirmer la baisse progressive du S.L. décrite plus haute.

f) Réserpine + inhibiteurs des monoaminoxydases.

La réserpine provoquant l'apparition de décharges continues de pointes ponto-géniculo-occipitales, considérées comme spécifiques du S.P., nous avons cherché à savoir quelle pouvait être l'action des inhibiteurs des monoaminoxydases sur ce syndrome bien particulier.

Après injection de 0,5 mg/kg de réserpine et apparition des décharges de pointes ponto-géniculo-occipitales stables (30 par minute au bout de 4 heures), il est injecté par voie I.P. 10 mg/kg de nialamide.

Comportement.

- l'animal reste calme.

- le myosis avec nictitantes relâchées est remplacé par une légère mydriase avec nictitantes rétractées.

Tracé polygraphique

- une demi-heure après l'injection de nialamide, le tracé cortical se ralentit notablement.

- les pointes ponto-géniculo-occipitales persistent pendant une heure, mais avec une baisse sensible et progressive. Après une heure, il y a disparition totale des pointes ponto-géniculo-occipitales, et cela pendant 60 heures.

- le tracé est alors un tracé typique de nialamide.

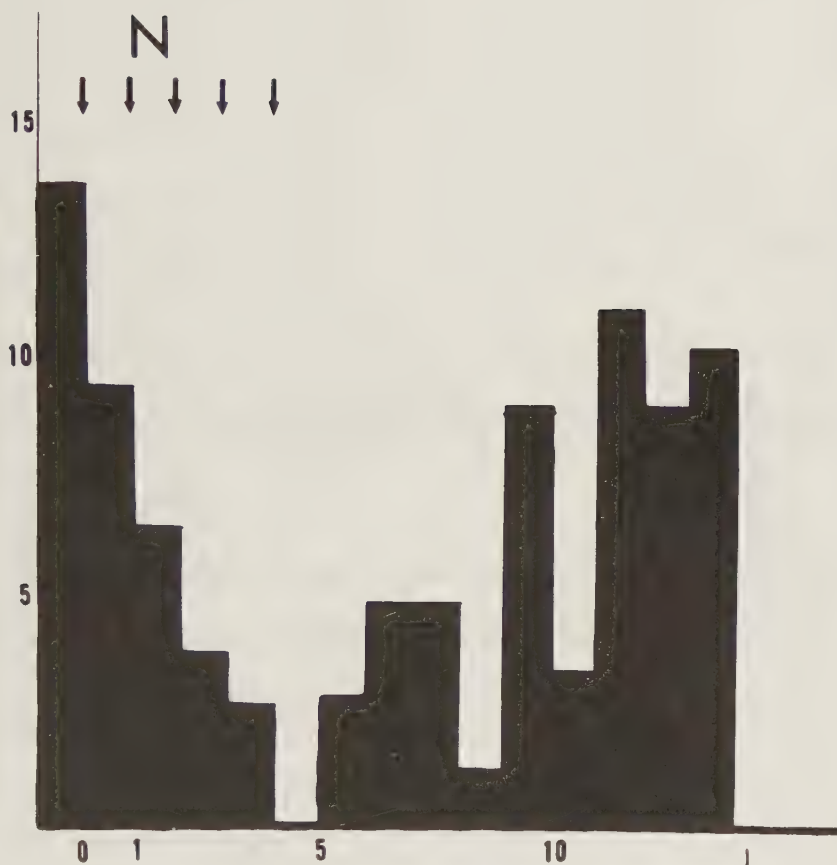


Figure 17

ACTION DES INHIBITEURS DES MONOAMINOXYDASES SUR LE SOMMEIL PARADOXAL.

Effet de doses quotidiennes sous-liminaires.

- en ordonnée : pourcentage de S.P. sur la durée d'enregistrement.
- en abscisse : temps en jour.
- à gauche : pourcentage de contrôle.
- à droite : injection quotidienne de 2 mg/kg de Nialamide (5 injections).
- le S.P. est progressivement et totalement supprimé.
- la récupération est progressive, sans rebound immédiat.

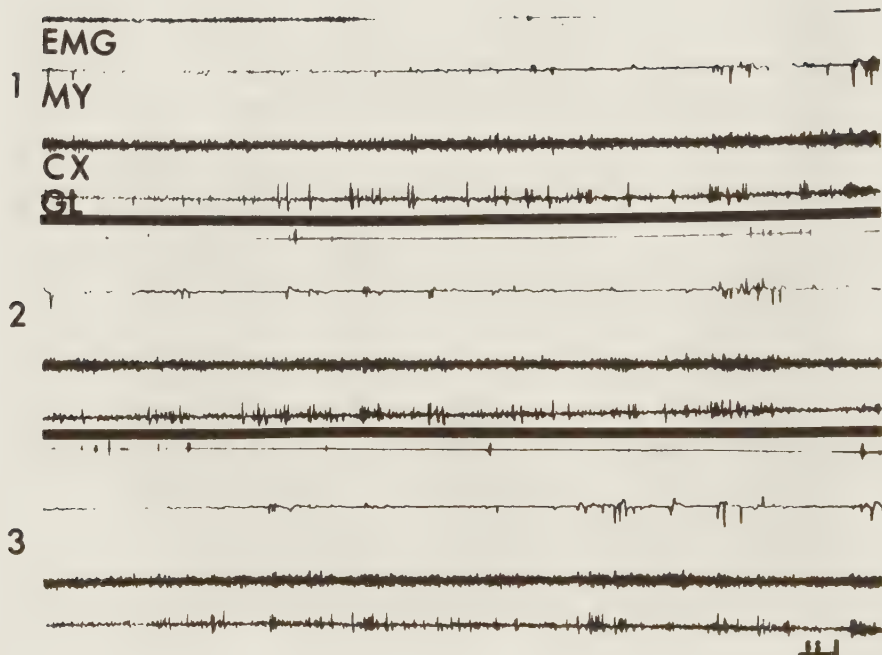


Figure 18

ACTION DE LA PHENYL ISO PROPYL HYDRAZINE, NARCOLEPSIE.

Succession pathologique de période d'éveil (avec activité musculaire, mouvements des yeux d'éveil, activité corticale rapide) et de phase de S.P. (atonie totale, mouvements rapides des yeux, activité corticale rapide et pointes géniculées) sans phase de S.L. intermédiaire.

Les trois tracés se font suite sans interruption, chaque ligne représente 2 minutes d'enregistrement.

calibrage : 6 sec. 50 microvolts.

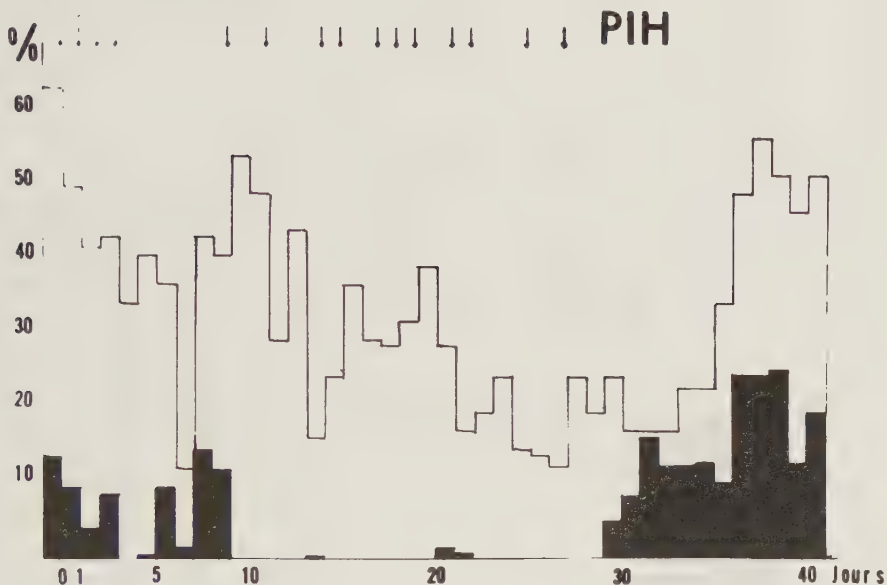


Figure 19

ACTION DE LA PHENYL ISO PROPYL HYDRAZINE SUR LES DIFFERENTS ETATS DE SOMMEIL.

Privation de S.P. de longue durée.

- en ordonnées : en noir pourcentage de S.P. sur la durée d'enregistrement, en blanc pourcentage de S.L. sur la durée d'enregistrement.
- en abscisse : temps en jours.
- à gauche : pourcentage de contrôle.
- à droite : effet de 15 injections successives de PIH. (de 1 à 4 mg/kg) chez le chat normal.
 - baisse parallèle au début du S.L. et du S.P. Suppression totale du S.P.
 - après l'arrêt des injections ; inversion des rapports SP/SL.
 - Narcolepsie le 32ème jour.
 - récupération progressive avec peut être rebound tardif.

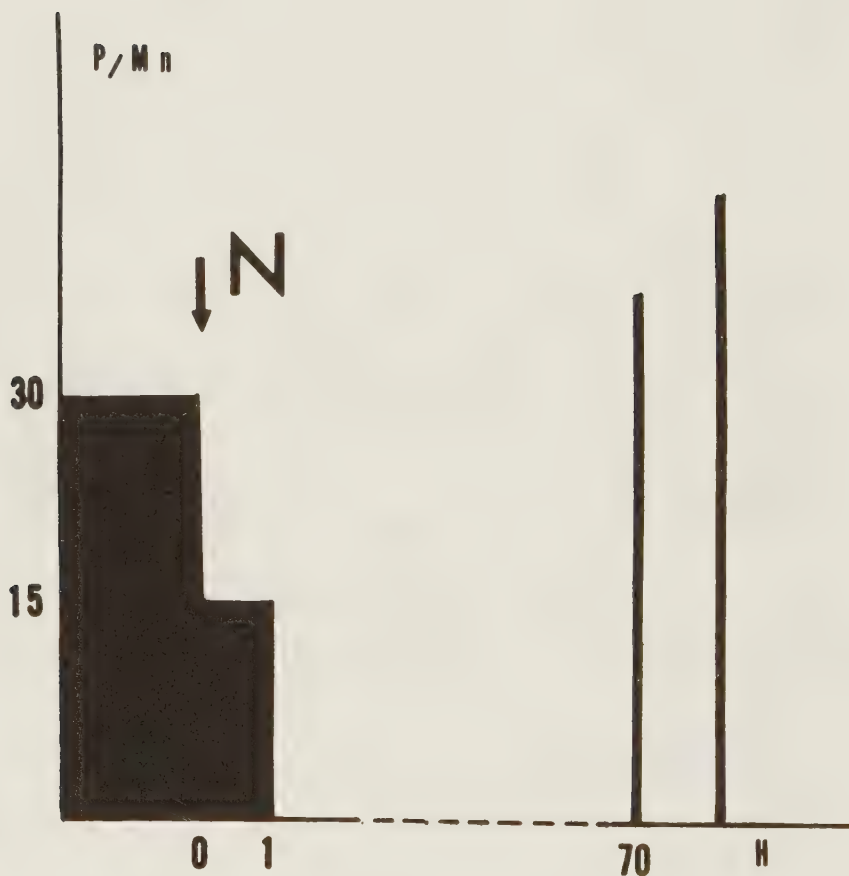


Figure 20

DIAGRAMME REPRESENTANT L'ACTION DES INHIBITEURS DES MONOAMINO-XYDASES SUR LES PHENOMENES PHASIQUES DECLENCHEES PAR LA RESERPINE.

- en ordonnées : nombre de pointes P.G.O. par minute,
- en abscisse : temps en heure,
- à gauche l'injection de 10 mg/kg de Nialamide supprime totalement les phénomènes phasiques déclenchés par la Réserpine.
- à droite : réapparition périodique (phases de S.P.) 70 heures après l'injection.

- la première phase de S.P. n'apparaît que 74 heures après l'injection de nialamide et le retour au rythme de base s'effectue par paliers et n'est atteint que 4 jours après la première phase de S.P., soit 170 heures après l'administration de nialamide. Il n'existe pas de rebound par la suite. (figure 20).

CHAT PONTIQUE.

L'action de la nialamide sur les pointes ponto-géniculo-occipitales et le S.P. a été vérifiée sur des animaux pontiques à la dose de 8 mg/kg dose démontrée comme suffisante chez l'animal normal pour provoquer une inhibition totale et durable des pointes ponto-géniculo-occipitales.

Les mêmes résultats ont été retrouvés et l'inhibition des pointes ponto-géniculo-occipitales a atteint en moyenne 65 heures.

La récupération s'est effectuée de la même façon, par paliers sans rebound, en 4 jours.



ETUDE HISTOCHIMIQUE DES M.A.O.*

Nous venons d'exposer les effets spectaculaires et électifs des inhibiteurs des M.A.O. sur les différents états de sommeil, et sur le sommeil paradoxal en particulier.

Afin d'étayer nos résultats, nous avons essayé de mettre en évidence, de façon topographique, les M.A.O., au niveau du cerveau, par des techniques histochimiques.

La coloration des M.A.O. a pu être réalisée grâce à la méthode de GLENNER (1957), méthode peu quantitative mais qui permet une localisation précise des enzymes ; l'activité M.A.O. se traduit par l'apparition d'un précipité coloré de formazan (méthode décrite in COUTEAUX 1965).

Nos travaux ont porté sur le Locus Coeruleus, dont le rôle dans le déterminisme du S.P. a déjà été envisagé (JOUVET et DELORME 1965) et dont les auteurs japonais (SHIMIZU 1959) ont montré la richesse en M.A.O. chez le rat et le lapin. A notre connaissance il n'existe pas encore de travaux sur le chat.

Le but de nos expériences a été double :

- essayer de voir si la Nialamide, qui aux doses de 8 à 10 mg/kg supprime électivement le S.P., était capable d'entraîner des variations de coloration des M.A.O. au niveau du Locus Coeruleus,

- rechercher s'il existait des variations de coloration des M.A.O. au niveau de ce même Locus Coeruleus après privation sélective de S.P. car il a été montré qu'après de telles privations l'action de la Nialamide était de plus courte durée que chez l'animal normal (VIMONT 1965).

* Cette étude a pu être réalisée grâce à un don de la Fondation pour la Recherche Médicale Française, que nous remercions ici.

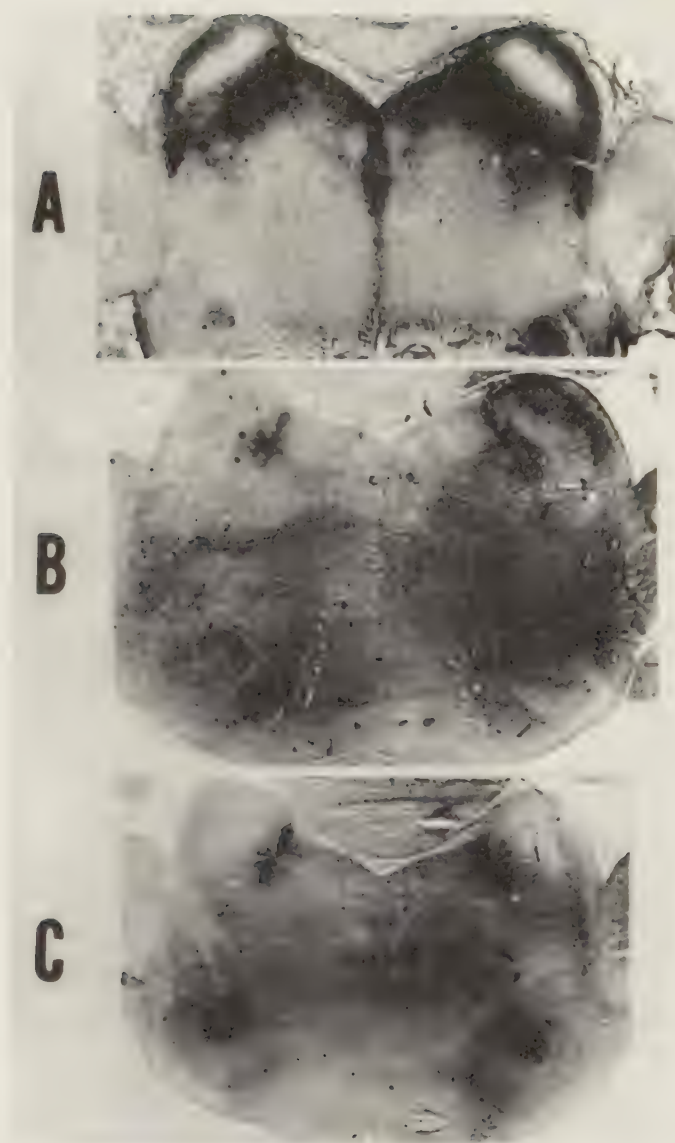


Figure 21

ACTION DES INHIBITEURS DES MONOAMINOXYDASES SUR LA COLORATION DES MAO AU NIVEAU DU LOCUS COERULEUS CHEZ LE CHAT.

- A. Contrôle
- B. 24 heures après injection de 10 mg/kg de Nialamide - disparition pratiquement totale de la coloration.
- C. Réapparition progressive à partir du 7ème jour.

Nos travaux ont été réalisés sur des chats et sur des rats. Mais avec cette dernière espèce, une difficulté majeure est survenue lors de l'interprétation de nos résultats : alors qu'il est relativement facile de sectionner le tronc cérébral du chat, toujours dans le même plan HORSLEY-CLARKE et d'obtenir ainsi des coupes comparables, la petitesse du cerveau du rat a rendu extrêmement difficile une étude comparative exacte de la région du Locus Cœruleus d'un animal à l'autre. Ce fait est d'autant plus important qu'il semble exister une différence de concentration des M.A.O. entre la partie antérieure et la partie postérieure du Locus Cœruleus.

Pour quantifier nos résultats, ne possédant pas de moyen photométrique capable d'évaluer des variations de coloration, nous avons tenté un essai de quantification de la façon suivante :

- la coloration des Locus Coeruleus a été appréciée d'après une échelle graduée de 1 à 5 - (coloration nulle = 1 - coloration maximum = 5).
- cette appréciation a pu être faite sur II coupes passant au niveau du Locus Coeruleus de chaque animal - (rat : 16 μ d'épaisseur, chat : 32 μ .). Les résultats obtenus par cette méthode d'appréciation subjective très imparfaite, devront être vérifiés par des dosages biochimiques. Mais il n'est pas certain que ceux ci pourront apporter une localisation aussi précise que la méthode histochimique.

RESULTATS.

A/ Variation de la coloration des M.A.O. au niveau du Locus Cœruleus après injection de nialamide.

Cette étude a été réalisée sur :

- 9 chats de contrôle, 2 chatons (6 jours et 1 heure) et un fœtus de chat à terme.
- 3 séries de 5 chats qui avaient reçu des doses respectives de 5, 8 et 10 mg/kg de Nialamide.

1 - Contrôle -

Nous avons pu mettre en évidence, chez le chat, l'existence d'un groupe de neurones très fortement colorés par les M.A.O. dans une région qui coïnciderait avec le noyau Locus Coeruleus ainsi qu'avec une zone immédiatement ventrale correspondant au Sub Cœruleus. Il existe en outre des groupes discrets de neurones, prenant la coloration foncée des M.A.O., au niveau des noyaux Parabrachialis Médialis et Latéralis.

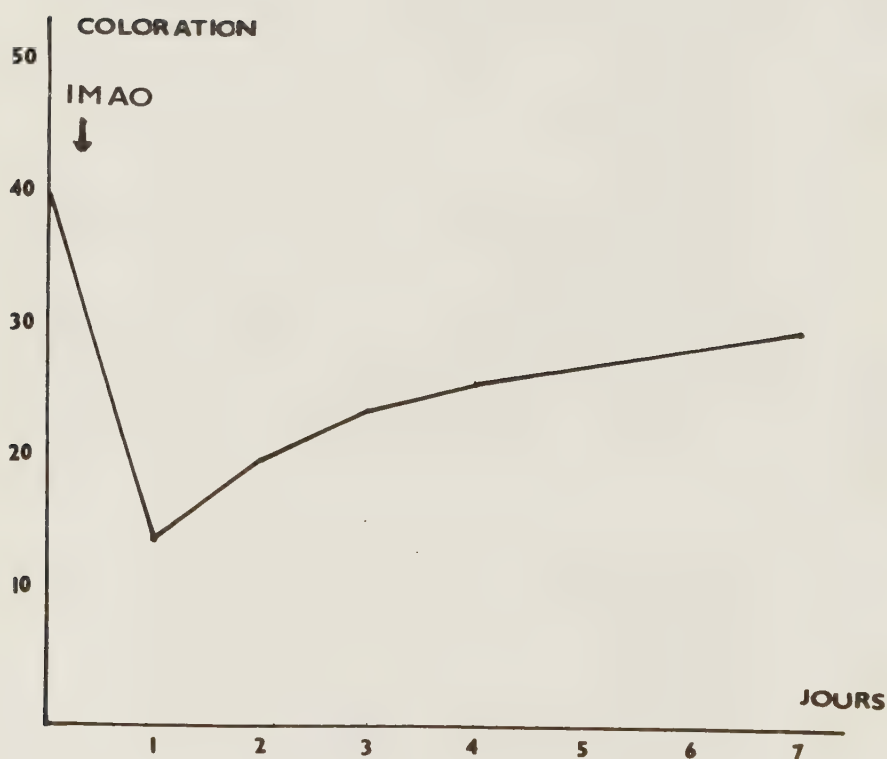


Figure 22
VARIATION DE LA COLORATION DES M.A.O. AU NIVEAU DU LOCUS
COERULEUS APRES INJECTION DE NIALAMIDE. Courbe représentative.

- en ordonnées : intensité de la coloration en unité arbitraire.
- en abscisse : délai après injection.

- cette coloration a été retrouvée chez les chatons de 6 jours et de 1 heure, mais très faiblement chez le fœtus à terme.

2 - action des I.M.A.O.

- l'injection de 8 à 10 mg/kg de Nialamide entraîne une disparition presque totale de la coloration bleue foncée des M.A.O. au niveau du Locus Cœruleus,

- cette disparition est totale 24 heures après l'injection.

- la coloration réapparaît progressivement vers le 4^{ème} jour et semble encore, 7 jours après l'injection, plus pâle que sur les animaux de contrôle, (figure 21).

Les résultats comparatifs seront présentés sous forme d'une courbe, (figure 22).

B/ Privation Sélective de S.P. et coloration des M.A.O.

Cette étude a été réalisée sur :

- 1 chat de contrôle.
- 3 chats déprivés (2, 3 et 7 jours).
- 13 rats de contrôle.
- 11 rats déprivés (2 jours : 2 rats, 3 jours : 1 rat, 4 jours : 1 rat, 5 jours : 3 rats, 6 jours : 3 rats, 7 jours : 1 rat).

Les privations ont pu être réalisées sous contrôles polygraphiques continus grâce à la présence au Laboratoire de Peter HENRY, que nous remercions ici.

1 - Contrôle :

La mise en évidence des M.A.O., chez les rats de contrôle, a été facile. Contrairement au chat, il semble que chez le rat, les M.A.O. soient électivement localisées au niveau du Locus Cœruleus et ne débordent pas sur les structures avoisinantes - (une mise en évidence au niveau des noyaux interpedunculaires a été faite récemment par COUTEAUX et al. 1965).

2 - après privation de S.P. :

La comparaison des colorations entre les animaux de contrôle et les animaux déprivés a été faite après 1 heure d'incubation. Cette méthode n'a pas permis de mettre en évidence des variations tinctoriales appréciables.

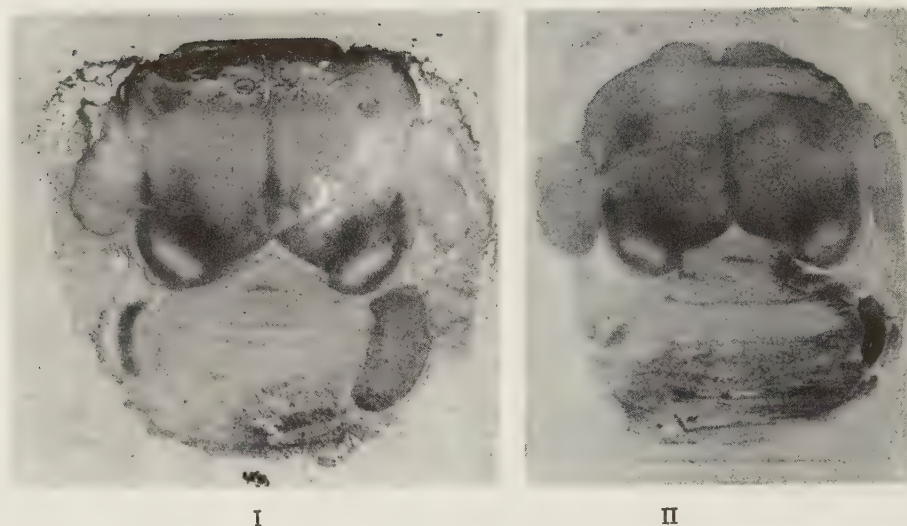


Figure 23

PRIVATION SELECTIVE ET COLORATION DES M.A.O.

(coloration réalisée chez le chat au niveau du Locus Coeruleus).

I contrôle, 90 mn d'incubation.

II après 8 jours de privation de S.P., 90 mn d'incubation.

Il n'y a pas de variations appréciables de la coloration des M.A.O.

Nous avons essayé de mettre en évidence l'existence de variations dynamiques de cette coloration en changeant le temps d'incubation. Il était plausible de penser que s'il existait des taux différents de M.A.O., chez les animaux de contrôle et chez les animaux déprivés, cette différence pouvait entraîner des variations dans la vitesse d'apparition de la coloration.

Dans ce but nous avons comparé successivement des coupes d'animaux normaux et d'animaux déprivés, passant approximativement par les mêmes plans.

Les résultats nous ont semblé négatifs et n'ont pas mis en évidence de variation sensible de coloration entre les animaux de contrôle et les animaux déprivés. (voir figure 23).

o o
o

EFFETS DE DROGUES AGISSANT SUR LES MECANISMES CHOLINERGIQUES

De nombreux phénomènes qui se manifestent au cours du sommeil et surtout du sommeil paradoxal, tels la bradycardie, le myosis, le relâchement des membranes nictitantes et les variations respiratoires orientent vers l'existence de mécanismes cholinergiques. Ces faits ont amené de nombreux chercheurs à vérifier si les substances cholinergiques et anticholinergiques peuvent avoir une action sur l'éveil et sur le sommeil.

Selon RICHTER et CROSSLAND (1949) le taux d'acétylcholine cérébral est augmenté de 15 % pendant le sommeil, alors que les excitations multiples provoquent une baisse de 50 % de ce taux.

WIKLER (1952) et BRADLEY et al. (1953) montrèrent la dissociation entre le comportement qui peut être celui d'éveil et l'activité électrique lente corticale (similaire à celle du sommeil lent) de l'animal après injection d'atropine.

JOUVET (1962) étudia l'action de blocage de l'atropine sur le S.P., blocage retrouvé chez le lapin (SAWYER et al., 1959) et non chez le rat (WEISS, 1964).

D'autres faits confirment cette action : l'atropine diminue les mouvements oculaires pendant le S.P., provoqué par la G.B.L., alors que l'ésérine entraîne au contraire leur augmentation (MOURET, 1964).

Enfin VIMONT (1965) a montré qu'après privation instrumentale sélective de S.P., l'Atropine ne bloquait ni le sommeil "lent" comportemental, ni les pointes ponto-géniculo-occipitales qui précèdent le S.P. alors qu'elle supprimait pendant quelques heures l'atonie musculaire et l'activation corticale.

D'autre part, HERNANDEZ-PEON (1965) s'appuyant sur l'action locale de microcristaux d'Acétylcholine, propose l'existence d'un circuit hypnogène cholinergique unissant le système limbique à la partie caudale du tronc cérébral.

RESULTATS.

A/ Atropine.

Aux doses de 1 et 2 mg/kg par voie intra-veineuse, l'atropine provoque des modifications caractéristiques :

Comportement :

La mydriase est immédiate et une tachycardie sinusale importante s'installe rapidement. L'animal présente une courte phase d'agitation puis se calme et se met en sphinx.

Aspects polygraphiques :

Au niveau du cortex, le ralentissement de l'activité E.E.G. est considérable et immédiat. Les ondes lentes de haut voltage occupent 95 % du tracé.

L'activité électromyographique est intense.

Après une inhibition d'une quarantaine de minutes, les pointes ponto-géniculo-occipitales réapparaissent mais elles sont isolées et leur taux est inférieur à la normale.

Le blocage de l'activation corticale et l'inhibition du S.P. sont d'une durée moyenne de 6 heures (à noter que lors d'une expérience avec 2 mg/kg, le ralentissement cortical a persisté pendant 23 heures, tandis qu'après la 10^{ème} heure des phases avec mouvements oculaires, atonie et pointes ponto-géniculo-occipitales en bouffées refaisaient leur apparition).

Les mêmes résultats ont été retrouvés chez le chat pontique.

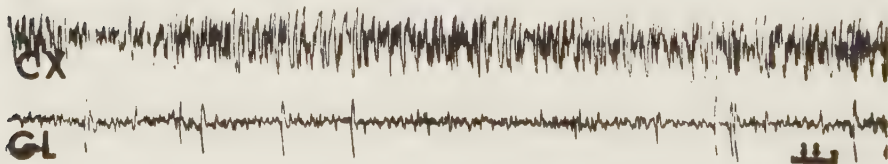


Figure 24

ACTION DE L'ATROPINE SUR L'ACTIVITE PHASIQUE.

(injection de 2 mg/kg d'atropine).

- le tracé cortical est très lent, 2 à 4 c/s
- l'activité phasique (pointes au niveau du noyau géniculé latéral - GL) n'est pas supprimée.

échelle : 3 sec. 50 microvolts.

B/ Esérine.

L'injection de 0,025 à 0,05 mg/kg d'ésérine ne modifie ni le comportement, ni l'activité électrique corticale ou sous-corticale du chat éveillé. En particulier les mouvements oculaires d'éveil ne sont pas modifiés (MOURET, 1964).

Mais au cours du S.L. et surtout du S.P. on note :

- une augmentation des pointes ponto-géniculo-occipitales isolées (+ 5 %).
- une augmentation de la durée moyenne du S.P.
- une augmentation de tous les indices des mouvements oculaires (MOURET, 1964).

Ainsi l'action inhibitrice de l'atropine apparaît s'exercer électivement au niveau de l'étape finale (tonique) du sommeil paradoxal (activation corticale et atonie), sans qu'il y ait un effet suppressif net sur les phénomènes électriques phasiques (pointes ponto-géniculo-occipitales). C'est pourquoi nous avons été amenés à employer l'atropine dans deux conditions où le S.P. peut être déclenché :

- soit totalement : c'est le cas du Gamma OH.
- soit après réserpine qui déclenche, on le sait, uniquement les pointes ponto-géniculo-occipitales.

C/ Action des phénomènes cholinergiques sur les pointes ponto-géniculo-occipitales déclenchées par la réserpine.

Nous avons vu que la caractéristique essentielle de la réserpine était de provoquer l'apparition de décharges continues de pointes ponto-géniculo-occipitales. Ces décharges sont immédiatement et totalement supprimées par l'injection secondaire de 5-Hydroxytryptophane, tandis qu'elles sont relativement augmentées par la DOPA. Nous avons testé la participation possible de mécanismes cholinergiques dans le mécanisme de ces pointes en injectant de l'atropine ou de l'ésérine quelques heures après la réserpine.

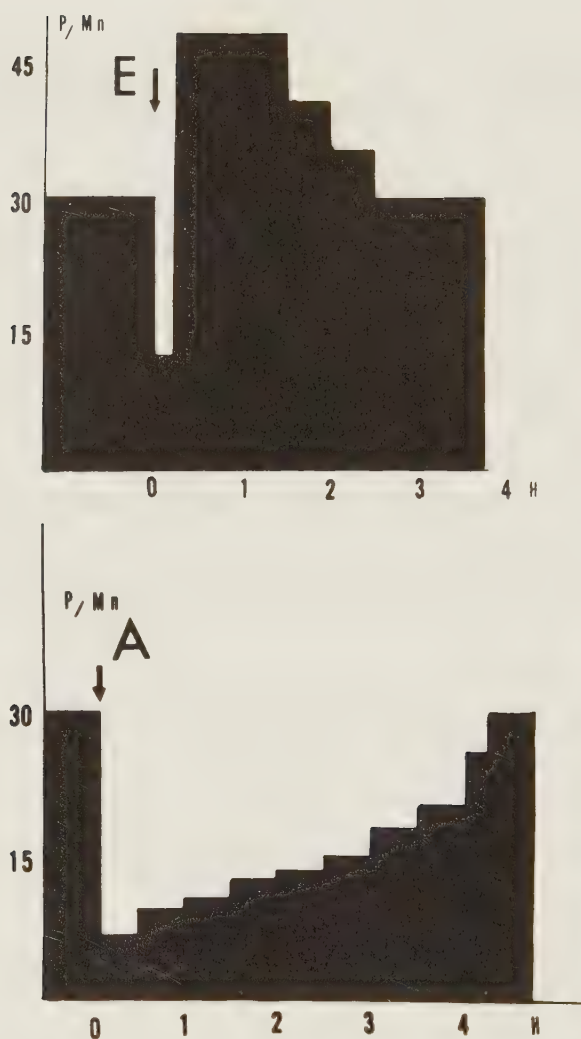


Figure 25

DIAGRAMME REPRESENTANT L'ACTION DE SUBSTANCES CHOLINERGIQUES ET ANTICHOLINERGIQUES SUR LES PHENOMENES PHASQUES DECLENCES PAR LA RESERPINE

- en ordonnées : nombre de pointes P.G.O. par minute.
- en abscisse : temps en heures.
- I - action de l'Esérine (0,05 mg/kg) le taux de décharges augmente brusquement - le retour à la normale s'effectue par paliers en 2 heures 30.
- II - action de l'Atropine (1mg/kg) le taux de décharges diminue brusquement mais n'est pas supprimé - la remontée est progressive.

1 - Réserpine + Atropine

Six heures après l'injection de 0,5 mg/kg de réserpine, alors que le syndrome réserpinique de décharges continues de pointes ponto-géniculo-occipitales est obtenu et stable, l'injection intra-veineuse de 1 mg/kg d'atropine entraîne :

Comportement :

Le passage du myosis avec nictitantes relâchées à une mydriase avec nictitantes rétractées est immédiat. Mais le relâchement des nictitantes réapparaît très rapidement tandis que le myosis met près de 4 heures pour revenir au stade initial.

Tracé polygraphique

Le ralentissement de l'activité électrique corticale est pratiquement immédiat.

Le taux de décharges des pointes ponto-géniculo-occipitales diminue brusquement mais sans disparition totale (contrairement à ce qui est obtenu avec le 5-Hydroxytryptophane) (baisse de 80 %). La remontée au taux de décharge initial est progressive et n'est retrouvée qu'à la 5ème heure. (figure 25)

L'effet atropinique cesse, parallèlement à la récupération du taux de décharge normal des pointes ponto-géniculo-occipitales. Le tracé cortical s'accélère et diminue d'amplitude.

Ces résultats confirment ceux de JEANNEROD (1965) sur des préparations aigües sous Flaxedil.

2 - Réserpine et Esérine

Six heures après une injection de réserpine de 0,5 mg/kg alors que le syndrome réserpinique de décharge de pointes ponto-géniculo-occipitales est stable, l'injection intra-veineuse de 0,05 mg/kg d'ésérine entraîne :

Comportement

Le myosis et le relâchement des nictitantes ne subissent aucune variation.

Aspects polygraphiques :

10 minutes après l'injection d'ésérine, le taux de décharge des pointes ponto-géniculo-occipitales a augmenté de 100 %. Le retour à la normale s'effectue en deux heures par paliers. (figure 25)

Donc les pointes ponto-géniculo-occipitales déclenchées par la réserpine, chez l'animal normal sont diminuées, mais non supprimées par l'atropine et augmentées par l'ésérine.

En résumé :

- l'atropine est donc incapable de supprimer les étapes préliminaires du S.P. qui sont déclenchées par le GOH et n'agit que sur les phénomènes toniques de celui-ci (résultat identique à celui obtenu après privation sélective de S.P.).

- l'action suppressive de fortes doses d'atropine sur les pointes ponto-géniculo-occipitales déclenchées par la réserpine est loin d'être aussi intense que celle du 5-Hydroxytryptophane. Par contre, l'action facilitatrice de l'ésérine semble plus importante que celle de la DOPA.



ACTION DES ACIDES GRAS A CHAÎNE COURTE.

L'action "hypnogène" et anesthésique des acides gras à chaîne courte et de leurs dérivés est connue depuis une vingtaine d'années.

En 1947, RUBIN et GIARMAN envisagent pour la 1ère fois l'action anesthésique de la 4-Butyrolactone chez la souris, puis sur le chat.

Le problème reste en suspens jusqu'en 1955 où SAMSON et DAHL signalent l'effet hypnogène des acides gras à chaîne courte (de C_2 à C_{10}). Leurs conclusions peuvent se résumer ainsi :

- la non spécificité vu le nombre des possibilités offertes,
- l'augmentation de l'action parallèlement à l'augmentation du nombre de carbone,
- une réduction de l'action inhibitrice quand on introduit un radical hydroxyl ou carboxyl.
- la réversibilité.

Ce travail signale l'action narcotique mais pas l'action sur le S.P. non encore individualisé, mais les doses injectées furent très importantes (de 200 à 500 mg/kg) et expliquent cet effet.

WHITE et SAMSON (1956) émettent alors l'hypothèse que l'anion formé par les acides gras bloque la formation normale des supports enzymatiques. A peu près à la même époque INGWAR et HOLMQUIST montrent qu'il existe une augmentation du débit cérébral après injection d'acides gras.

Pendant quelques années les acides gras retournent dans l'ombre et les travaux se concentrent sur la 4-Butyrolactone. En 1960, LABORIT et son école décrivent l'action centrale et inhibitrice d'un nouveau substrat métabolique : l'acide 4 hydroxy butyrique, et l'obtention d'un sommeil physiologique et réversible, et ils font jouer au Gamma OH le rôle d'un substrat en prenant pour argument le temps de latence et les quantités injectées ; il n'est pas

parlé du S.P. JOUANY, GERARD et al. (1960) envisagent en plus les variations ioniques résultant de l'administration de Gamma OH : l'hypokaliémie, l'hypernatrémie sans variation de la réserve alcaline et l'action hypothermisante.

En 1961, JOUVET et al. sont les premiers à parler de l'action déclenchante de la 4-butyrolactone sur le S.P. :

- la GBL agit plus rapidement et plus constamment que le Gamma OH

- l'action déclenchante sur le S.P. est plus nette chez le chat décortiqué que chez l'animal intact. Elle ne se produit plus après lésion de la Formation Réticulée Pontique qui supprime le S.P.

- chez l'animal intact, l'action inductrice du S.P. peut être masquée par un effet pharmacologique qui entraîne une narcose et non un état de sommeil physiologique.

Dès lors il n'est pas étonnant qu'un tel problème attire l'attention des neurochimistes pour tenter d'expliquer le mécanisme d'action. Diverses théories s'affrontent :

- pour BESSMAN et al. (1964) la GBL et le Gamma OH sont présents dans le cerveau mais l'installation et la durée de la narcose sont liées à la présence et à l'augmentation du taux de la lactone.

- pour GIARMAN (1963-1964), c'est au contraire la présence de l'anion qui est responsable de la narcose.

On recherche alors la lactone partout et RIBEREAU-GAYON (1965) et WEBB (1962 - 1963) la signalent même en quantité appréciable dans le vin de Bordeaux.

Parallèlement, dès 1960 BENDA et PERLES signalent l'action narcotique de la GBL chez le pigeon et le lapin, alors que la G. Valerolactone, chez ces mêmes espèces, n'entraîne pas de modification de la vigilance.

DUBROCARD (1965) tente de relier GBL et GABA et de montrer qu'il y a augmentation du GABA après narcose à la GBL, l'expérimentation infirme cette hypothèse et conclut au contraire à une diminution du GABA, conclusion qui confirme les travaux de GIARMAN et SCHMIDT (1963). Ce travail et celui de CIER et al. 1966 envisagent enfin la possibilité, pour la GBL, de modifier la perméabilité cellulaire notamment aux ions alcalins, sodium et potassium, et par là même de renforcer les effets des substances actives au niveau des effecteurs.

Mais MATSUZAKI et al. (1964) font revenir à la Thèse en vigueur dès 1956 et montrent la possibilité qu'il y a de déclencher le S.P. par de nombreux acides gras à chaîne courte.

Nos expériences ont eu pour but d'étudier ces conditions de déclenchement du S.P. par certains acides gras et de vérifier si cette action inductrice peut également être obtenue après injection préalable d'Atropine ou d'inhibiteurs des monoaminoxydases dont l'action suppressive élective du S.P. vient d'être décrite.

A - RESULTATS.

Une simple expérience réalisée dans la chatterie du Laboratoire nous a montré la difficulté du problème vue la diversité d'action du GBL par voie I.P. chez l'animal normal :

- nous avons pratiqué simultanément à une trentaine de chats adultes normaux une injection de GBL à la dose de 50 mg/kg, nous nous attendions à un sommeil généralisé de cette société de chats, et qu'elle ne fut pas notre surprise de constater que sur 30 chats, après 15 à 20 minutes :

- 1/3 dormait et présentait des phases de S.P. visibles cliniquement,
- 1/3 se léchait frénétiquement,
- le dernier tiers restait éveillé et calme.

- nous avons alors repris nos expériences sur des chats chroniquement implantés et sous contrôle E.E.G.

B - Chats normaux - Injection I.P.

Sur 20 expériences réalisées, seulement le 1/5 fut considéré comme positif avec :

- enclenchement des pointes ponto-géniculo-occipitales au plus tard 6 minutes après l'injection I.P.
- enclenchement du S.P. avant la 9ème minute.

Au cours des autres expériences nous n'avons même pas obtenu d'enclenchement des pointes ponto-géniculo-occipitales 15 minutes après l'injection.

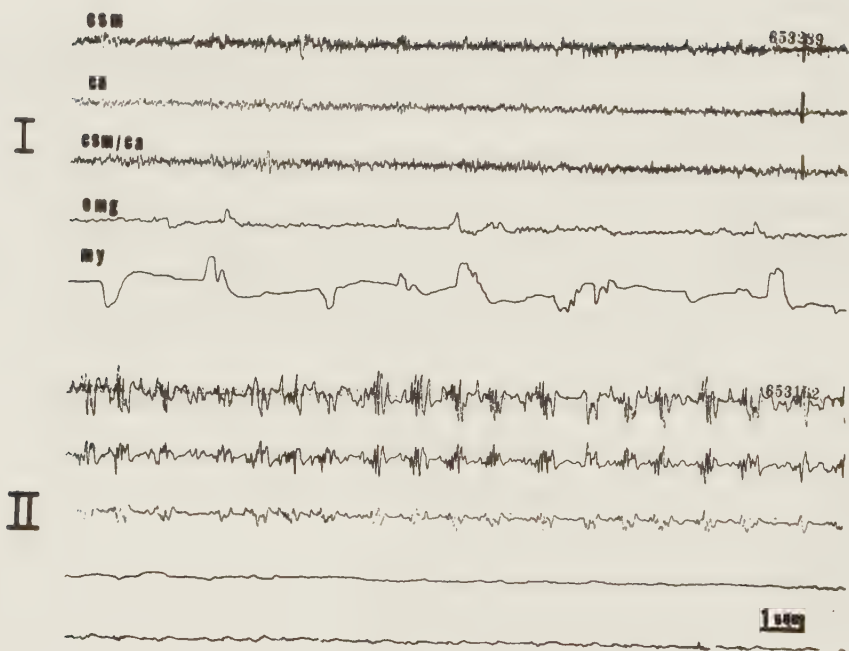


Figure 26

ACTION DE LA 4 BUTYROLACTONE - ANIMAL NORMAL

I phase de S.P. déclenchée après injection de 50 mg/kg de GBL.

II Etat de narcose (ondes lentes et pointes de haut voltage) déclenché par l'injection de 150 mg/kg de GBL.

échelle : 1 sec. 50 microvolts.

Mais par contre, nous avons noté toutes les fois :

- une augmentation du nombre des phases de S.P. durant les 3 heures qui suivent l'injection.
- une diminution de la durée moyenne des phases de S.P. (3'30" au lieu de 6'30" en moyenne).
- une diminution de l'intervalle moyen qui passe de 26 minutes à 15 minutes.

Il y a donc facilitation de l'enclenchement.

C - Chats normaux - Injection I.V.

Les délais d'action par voie I.P. nous ont amenés à pratiquer des injections I.V. en utilisant des sondes à demeure.

Les résultats furent encore plus décevants et seulement le 1/10 des expériences fut considéré comme positif avec enclenchement de sommeil paradoxal après l'injection intra-veineuse.

Nous avons par contre retrouvé l'effet facilitateur et les variations de durée décrits plus haut.

D - Action de doses importantes

L'injection de dose de 100 mg/kg et au delà entraîne toujours un état de narcose (ondes lentes corticales) avec abolition de l'activité musculaire, sans signes électriques ou comportementaux de S.P. (absence de pointes ponto-géniculo-occipitales). (figure 26).

Des doses répétées ou trop rapprochées, de 40 à 50 mg/kg, entraînent le même effet.

E - Action de la température

L'injection de GOH, chez l'animal normal placé dans une ambiance froide (12°), n'entraîne pas dans les heures qui suivent d'augmentation du pourcentage de S.P., ni du nombre des phases paradoxales, ni de diminution de l'intervalle moyen. Au contraire, il y a diminution des pourcentages par rapport au contrôle.

A fin de tenter d'élucider les mécanismes d'action de la GBL, sur le sommeil nous avons été amenés à pratiquer quelques expériences en dosant le K et le Na. plasmatique chez des animaux normaux ou pontiques.

La difficulté de cette étude a résidé dans l'obtention de sang en quantité suffisante pour permettre les dosages. Chez l'animal normal, anesthésié ou non, les prélèvements ont été réalisés à l'aide de sondes carotidiennes ; chez l'animal pontique par section d'une veine de la queue.

Ces résultats seront rapportés sous forme de tableaux en milliéquivalents par litre.

I Animal normal, sous anesthésie au Pentobarbital (35 mg/kg).

injection de 100 mg.kg. de GBL.

	K	Na
Contrôle	4,8	155
+ 10 mn	4,60	149
+ 20 mn	4,15	146
+ 30 mn	3,3	145
+ 45 mn	3,25	150
+ 60 mn	3	148

II Animal normal, sans anesthésie, injection de 100 mg/kg de GBL.

	K	Na
Contrôle	4,1	157
+ 10 mn	4,45	154
+ 20 mn	3,4	145
+ 30 mn	3	145
+ 45 mn	3,15	145
+ 60 mn	2,8	144

III Animal Pontique, sans anesthésie, injection de 50 mg/kg de GBL.

	K	Na
Contrôle	10,2	132
+ 60 mn	6,8	116
+ 90 mn	5	122
+120 mn	3,6	118

Ces résultats révèlent ainsi que l'injection de GBL. entraîne une diminution très significative du K. plasmatique avec de légères variations du Na. et confirment, en partie les travaux de JOUANY et al. 1960.

Comment expliquer ces échecs ? La durée de l'intervalle entre la phase de S.P. qui précède l'injection et l'injection elle-même entre-t-elle en jeu ? Telle fut l'hypothèse que nous avons tenté de vérifier. Nous nous sommes alors tournés vers l'animal pontique, préparation idéale car réglée comme une horloge (dans les cas où la préparation est bien réussie).

A - Animal pontique.

Les injections de Gamma OH (préparation commerciale) ont été réalisées à des temps différents en fonction de la phase de S.P. qui précédait. Ces intervalles ont varié de 1 minute à 100 minutes ; il a été ainsi réalisé plus de 50 expériences qui ont permis d'établir les règles suivantes :

1)- si l'injection est pratiquée plus de 15 à 20 minutes après la fin d'une phase de S.P. spontané (c'est-à-dire au delà d'une demi période de S.P.), le S.P. apparaît dans 85 % des cas avec un délai inférieur à 3 minutes, dans 95 % des cas ce délai ne dépasse pas 5 minutes. Il se caractérise par l'apparition de pointes de haut voltage au niveau de la formation réticulée pontique, par des mouvements oculaires latéraux et une abolition totale de l'activité des muscles de la nuque (figure 27).

- ces phases de S.P. provoquées sont de faibles durées, 1 minute 30 à 2 minutes en moyenne.

- bien souvent il a été constaté dans l'heure qui suit l'injection de Gamma OH, une augmentation du nombre des phases de S.P., on retrouve donc l'effet facilitateur sur le S.P.

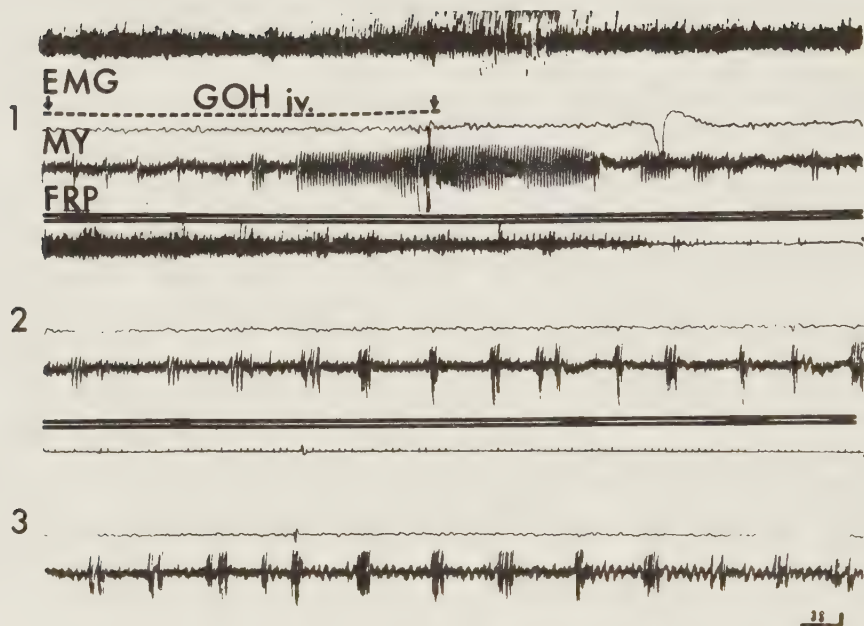


Figure 27

DECLenchement DU S.P. CHEZ L'ANIMAL PONTIQUE PAR INJECTION INTRA-VEINEUSE DE GAMMA OH₂. (50 mg/kg).

- injection lente (30 sec.) après un intervalle supérieur à une demi période.
- baisse progressive et totale de l'activité musculaire.
- apparition de mouvements rapides des yeux (3)
- apparition de pointes pontiques d'abord isolées puis groupées en pseudo-fuseaux.

les tracés se font suite sans interruption, chaque ligne représente 1 mn. d'enregistrement.

échelle : 3 sec. 50 microvolts.

2)- si l'injection est pratiquée moins de 15 minutes après la fin d'une phase de S.P., celui-ci n'est obtenue qu'après un délai de 15 à 20 minutes. Mais on obtient une atonie nuquale sans pointes monophasiques pontiques ni mouvements oculaires. Cette atonie peut persister pendant plus de 20 minutes.

- jamais ces injections n'ont été suivies d'enclenchement immédiat de S.P. (figure 28).

Des injections de contrôle de sérum physiologique quantitativement égales ont été réalisées à des temps variables pour éliminer la possibilité d'un enclenchement réflexe (JOUVET, 1961).

On peut donc légitimement estimer que :

- lorsque l'intervalle est supérieur à la demi période, le Gamma OH agit comme starter, il enclenche les pointes ponto-géniculo-occipitales et par suite le S.P.

- lorsque l'intervalle est inférieur à une demi-période, les phases qui surviennent sont très éloignées, ce sont des phases de S.P. spontanées facilitées par le GOH et non enclenchées par lui.

Ces faits pourraient confirmer et en partie expliquer l'existence d'une période réfractaire dans le déclenchement du S.P. par stimulation centrale, problème déjà soulevé par JOUVET (1960).

B - Animal normal.

Nous avons tenté de reprendre ce type d'expérience sur des animaux normaux chroniquement implantés et munis de sondes I.V. grâce à un système de perfusion extérieur à la cage d'enregistrement, les injections étaient pratiquées sans déranger ni manipuler l'animal.

Les résultats furent là tous différents. :

- les pointes ponto-géniculo-occipitales furent presque toujours obtenues quelque fut l'intervalle.

- l'apparition de phases de S.P. fut assez anarchique (après des intervalles supérieurs à 100 minutes, l'obtention des pointes est immédiate mais le S.P. peut être retardé).

Le bilan est quand même positif car il confirme l'action du Gamma OH comme starter des pointes ponto-géniculo-occipitales, précurseurs du sommeil paradoxal.

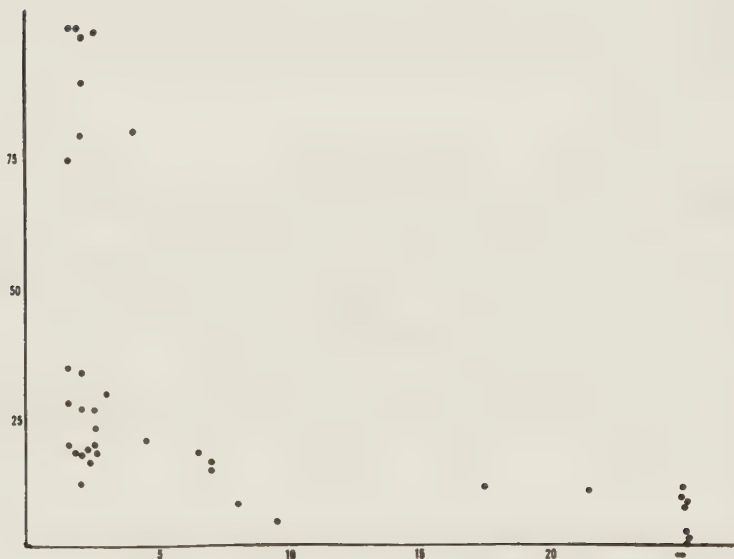


Figure 28

CONDITIONS TEMPORELLES DE DECLenchEMENT DU SOMMEIL PARADOXAL PAR LES ACIDES GRAS CHEZ L'ANIMAL PONTIQUE.

- en ordonnées : intervalle entre le moment de l'injection et la phase paradoxale précédente, en mn.
- en abscisse : délai d'enclenchement en mn.
 - quand l'intervalle est supérieur à la demi-période, l'enclenchement est immédiat.
 - quand l'intervalle est inférieur à la demi-période, l'enclenchement est retardé.



Figure 29

SCHEMA COMPARATIF DES DELAIS MOYENS D'ACTION DES DIFFERENTS ACIDES GRAS ETUDIES SUR LE DECLenchEMENT DU SP, CHEZ L'ANIMAL PONTIQUE.

- 0 : injection des différents acides gras.
- rectangles noirs : enclenchement du SP.

plus le nombre d'atomes de carbone est élevé, plus le délai d'apparition du S.P. est court.

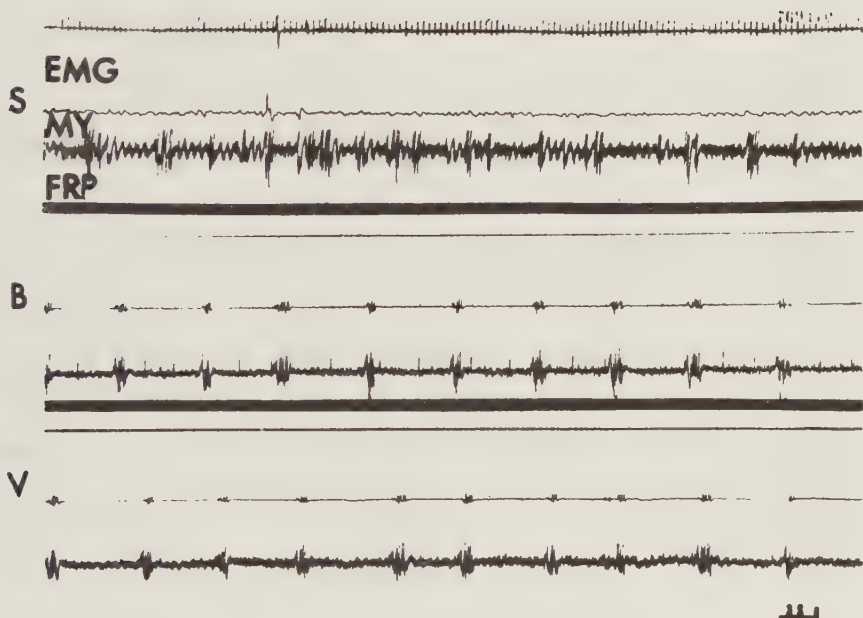


Figure 30

ACTION DES ACIDES GRAS SUR LE SOMMEIL PARADOXAL DE L'ANIMAL PONTIQUE.

- S. - phase de S.P. spontanée : atonie des muscles de la nuque (EMG) ; mouvements des yeux rapides (MY) et pointes pontiques (FRP).
- B. - phase de S.P. enclenchée par le Butyrate de Na, mêmes caractéristiques.
- V. - phase de S.P. enclenchée par le Valerate de Na, mêmes caractéristiques.

échelle : 3 sec. 50 microvolts.

Pour essayer de comprendre à quel niveau agissent ces acides gras, nous avons été amenés à reprendre en partie ces expériences sur des animaux déjà prétraités par l'Atropine ou les inhibiteurs des monoaminoxydases (qui bloquent respectivement les phénomènes toniques terminaux du S.P., ou les phénomènes phasiques précurseurs.

A - Atropine + Gamma OH.

Deux heures après atropinisation à la dose de 1 mg/kg I.V. (mydriase, ralentissement de l'activité électrique corticale et hypertonie), l'injection intraveineuse de 65 mg/kg de Gamma OH entraîne :

Comportement :

Cinq minutes après l'injection, on peut percevoir un comportement clinique de S.P. avec des mouvements des vibrisses, des pattes antérieures et des oreilles.

Tracé polygraphique :

- Sur les dérivations sous-corticales, on voit après 3 à 5 minutes apparaître des pointes ponto-géniculo-occipitales, d'abord isolées, puis groupées en bouffées.

- Le tonus musculaire baisse, mais l'atonie n'est jamais totale, il persiste une activité résiduelle.

- il existe quelques mouvements rapides des yeux de S.P. isolés.

- Par contre, il ne survient aucune modification du tracé cortical, il n'y a pas d'activation, et les ondes lentes, de haut voltage, déclenchées par l'Atropine, persistent.

Dans l'heure qui suit une seule injection de Gamma OH, on peut constater de nombreuses phases identiques. On retrouve donc bien l'effet facilitateur du Gamma OH, qui est capable d'enclencher presque tous les signes du S.P. à l'exclusion de sa composante corticale.

B - Inhibiteurs des monoaminoxydases + Gamma OH.

L'injection de 10 mg/kg de nialamide est suivie de la disparition des pointes ponto-géniculo-occipitales et de la suppression du S.P. pendant 80 à 90 heures. L'injection de Gamma OH, à la dose de 65 mg/kg, toutes les 6 heures après celle de nialamide, n'a jamais permis d'enclencher les pointes ponto-géniculo-occipitales avant la fin du 3ème jour et avant le retour de pointes spontanées. Le S.P. n'a pu être enclenché par le Gamma OH que lorsque de brèves phases de S.P. étaient déjà réapparues spontanément.

Ce type d'expérience a été réalisé sur des animaux normaux chroniquement implantés et sur des animaux pontiques, les résultats ont été les mêmes. La nialamide rend impossible le déclenchement du S.P. et ce fait est bien en faveur du rôle important que jouent les inhibiteurs des monoamino-oxydases dans le déterminisme du S.P.

C - 5-Hydroxytryptophane + Gamma OH

Le 5-Hydroxytryptophane, précurseur du 5-Hydroxytryptamine, supprime les pointes ponto-géniculo-occipitales et fait apparaître un tracé d'ondes lentes. L'injection de Gamma OH, à la dose de 65 mg/kg, après injection de 5-Hydroxytryptophane, n'entraîne pas l'apparition des pointes ponto-géniculo-occipitales mais un tracé de narcose avec ondes lentes de haut voltage sans aucune réactivité du tracé cortical.

Résumé :

Le déclenchement des deux états de sommeil par les acides gras peut s'obtenir inconstamment chez le chat intact.

L'induction du S.P. chez le chat pontique peut au contraire être obtenue de façon constante à condition que les drogues soient injectées après la phase réfractaire qui suit chaque épisode de S.P.

L'induction du S.P. est d'autant plus rapide qu'il y a plus d'atomes de carbone dans la chaîne.

L'induction de phénomènes phasiques du S.P. n'est pas supprimée par l'Atropine, mais est totalement et durablement bloquée par la Nialamide.



AUTRES DROGUES

Nous grouperons dans ce chapitre des résultats obtenus après injection de diverses substances.

Nous avons entrepris leur étude, ou nous citons des travaux effectués au Laboratoire, pour des raisons variables :

- soit parce que ces corps peuvent avoir quelques rapports avec les monoamines,
- soit parce qu'il est de "mode" d'envisager leur action dans toute étude des états de sommeil,
- soit pour nous servir de comparaison et d'argument lors de notre discussion.

A. AMPHETAMINES.

L'action des amphétamines sur le système d'éveil, l'activité rapide et de bas voltage qu'elles entraînent sont maintenant connues de tous. (GIBBS 1943 - HIEBEL 1954).

La possibilité de supprimer de façon immédiate l'apparition du S.L. par des injections répétées d'Amphétamines a été étudiée par VIMONT (1965). Nous résumons brièvement ces travaux :

- une dose unique (Maxiton 2mg/kg) entraîne un éveil de 300mn.
- des doses identiques et répétées sont suivies de phases d'éveil de moins en moins longues. Il y a donc accoutumance.

B. IMIPRAMINE.

L'étude de l'Imipramine trouve ici sa place du fait qu'elle posséderait 2 particularités essentielles.

- d'une part : elle ne bloquerait ni la monoaminoxidase ni l'O₂ méthyl transférase (LAPINE 1964 - KLERMAN 1965 - HISHIKAWA 1965).

- d'autre part : elle posséderait une action anticholinergique puissante qui l'ont fait comparer à celle de l'Atropine (KLERMAN 1965).

Pour certains auteurs elle entraînerait une augmentation de la Sérotonine cérébrale (COSTA 1960).

Son action suppressive sur le sommeil paradoxal a été envisagée récemment chez le rat par N. KHAZAN et al. 1965 .

Notre étude a été réalisée sur 3 chats normaux chroniquement implantés aux doses de 20 et 40 mg/kg.

Comportement :

Son action se manifeste par une raréfaction des mouvements, une forte ataxie, et de la mydriase. Des stimulations nociceptives ne suscitent plus de réaction.

Tracé Polygraphique :

- durant les 6 premières heures, le tracé est exclusivement composé d'ondes lentes (à 90 %), avec quelques fuseaux.

- de la 6ème à la 12ème heure, les ondes lentes diminuent légèrement mais occupent encore 80 % du tracé.

- il n'y a pas d'inhibition totale des pointes ponto-géniculo-occipitales, seulement une importante raréfaction. Les pointes sont sporadiques et toujours isolées.

- l'activation électrique corticale est possible mais de faible durée, elle s'accompagne de pointes d'éveil.

- la 1ère phase de S.P. ne fait sa réapparition qu'après 15 heures.

- la récupération se fait rapidement sans rebound.

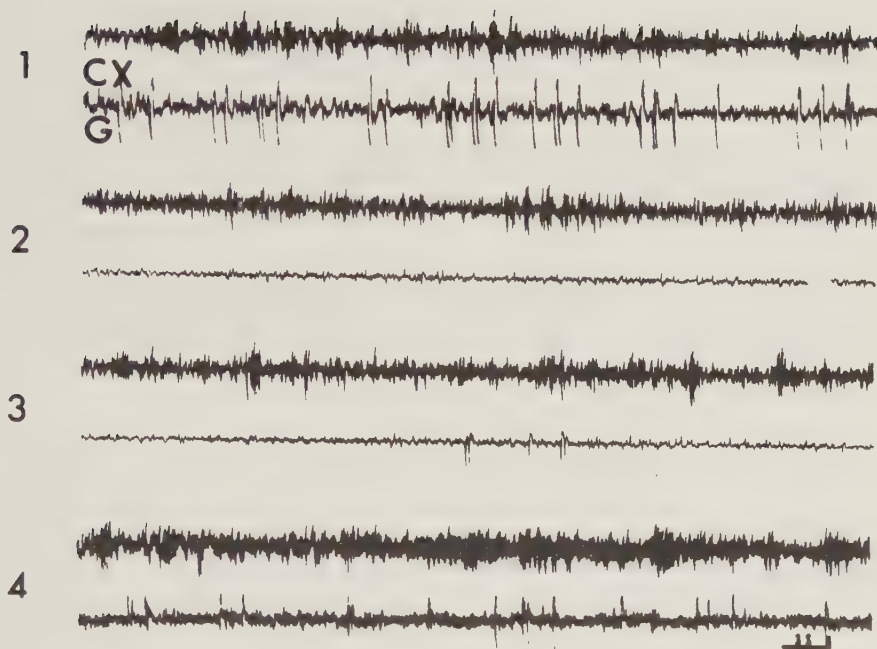


Figure 31

ACTION COMPARATIVE DE DIFFERENTES DROGUES SUR LES PHENOMENES PHASIQUES DU S.P.

- I Animal normal Sommeil Lent (CX) et pointes géniculées. (G.L.)
- II Action de la Nialamide (10 mg/kg) Sommeil lent, suppression totale des pointes géniculées.
- III Action de l'Imipramine (20 mg/kg) Sommeil lent et persistance des pointes géniculées.
- IV Action de la Chlorpromazine (10 mg/kg) Sommeil lent et persistance des pointes géniculées.

échelle : 3 sec. 50 microvolts.

C : CHLORPROMAZINE.

Il est maintenant admis que les Phenotiazines (chlorpromazine) parmi tant d'autres actions, peuvent bloquer le passage à travers les membranes des amines et de leurs précurseurs sans pour cela bloquer la monoamino-oxydase (d'après PLETSCHER et al. 1961).

Son étude E.E.G. a été entreprise depuis longtemps (DELL, BRADLEY, MOUNIER réf. in TISSOT 1961) On peut la résumer brièvement ainsi :

- disparition progressive de toute activité rapide corticale et installation d'ondes lentes similaires mais non identiques à celles du sommeil physiologique (peu de fuseaux).

Son action inhibitrice sur le S.P. avait déjà fait l'objet de différents travaux (JUVET 1961 et HISHIKAWA 1965), nous avons repris cette étude en nous intéressant particulièrement à son action sur les pointes ponto-géniculo-occipitales, précurseurs du S.P.

Comportement :

Aux doses de 5 et 10 mg/kg par voie I.M., chez le chat, la chlorpromazine entraîne, après une courte phase d'agitation, une sédation importante, une diminution de la moitié avec indifférence aux stimuli extérieurs et une hypothermie.

Tracé polygraphique :

- il y a diminution des phases d'éveil,
- sur le tracé cortical il y a une augmentation des ondes lentes mais sans inhibition des pointes ponto-géniculo-occipitales, qui sont isolées puis groupées en bouffées,
- disparition élective des signes corticaux du sommeil paradoxal. Par contre, l'atonie totale de la nuque, les mouvements des yeux et les variations respiratoires peuvent encore survenir périodiquement,
- la 1ère phase du S.P. survient en moyenne 4 heures après administration de 5 mg/kg et 10 heures après 10 mg/kg de chlorpromazine.
- la récupération ne fait pas apparaître de rebound, mais une reprise rapide du S.P. avec des pourcentages identiques aux pourcentages de contrôle.

Résumé :

Ainsi il existe une parenté relative entre l'action de l'atropine et celle de l'imipramine et de la chlorpromazine. Ces drogues ne suppriment que les phénomènes toniques corticaux du S.P., mais sont capables d'en laisser persister les autres signes.

D. NARCOSE AU PENTOBARBITAL.

De nombreux arguments sont en faveur de l'existence de mécanismes actifs qui déclenchent le S.P. (provocation par stimulation centrale). Nous avons ainsi cherché à connaître le degré de résistance de ces mécanismes à un hypnotique puissant - le Nembutal - en nous adressant soit à des préparations normales, soit à des préparations chez qui le besoin en S.P. est augmenté par privation préalable.

Les effets pharmacologiques et anesthésiques du Nembutal ont été longuement décrits (GOLDEN 1952).

CONDITIONS NORMALES. (35 mg/kg IP.)

- au cours de la première heure, il n'y a pas de pointes ponto-géniculo-occipitales, parfois quelques pointes isolées.

- entre la 2ème et la 4ème heure quelques pointes isolées apparaissent par périodes de 2 à 10 minutes. Le rôle de la température rectale semble être important : lorsqu'elle est maintenue proche de la normale, ces pointes isolées apparaissent plus précocement et en pourcentage plus élevé que si l'animal est en hypo ou en hyperthermie. Les pointes en bouffées sont très rares et n'apparaissent à un rythme proche de la normale qu'entre la 4ème et la 6ème heure, où elles sont nettement soulignées par une disparition de l'activité électromyographique des muscles cervicaux (réapparue vers la 3ème heure).

- après la 6ème heure, les pointes ponto-géniculo-occipitales s'accompagnent d'une activation corticale incomplète. Les phases de S.P. ne sont normales que vers la 10ème heure.

APRES PRIVATION DE S.P.

- durant la première heure, on observe parfois de courtes périodes de pointes ponto-géniculo-occipitales en bouffées (de 2 à 4 minutes) qui apparaissent plus souvent au début de la 2ème heure. Ces bouffées de 2 ou 3 pointes sont moins fréquentes mais d'aspect similaire à celles observées au cours d'une récupération normale. Elles ne s'accompagnent d'aucune activation corticale et apparaissent par périodes plus courtes qu'au cours d'une récupération normale.

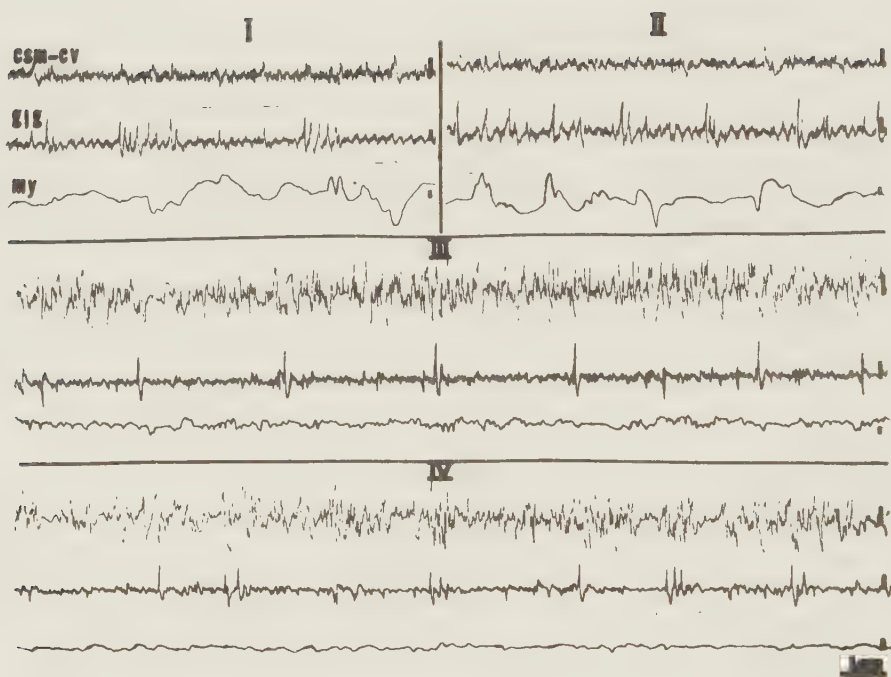


Figure 32

ACTION DU PENTOBARBITAL.

- I Activité électrique cérébrale au cours du S.P. : CSM : cortex sensori moteur, CV : cortex visuel, GLG : géniculé latéral gauche, MY : mouvement des yeux.
- II Au cours d'une récupération après privation de phases de S.P. pendant 4 jours.
- III 1 h 20 après injection intrapéritonéale de 35 mg/kg de Pentobarbital.
- IV 1 h 15 après injection intrapéritonéale de 35 mg/kg de Pentobarbital au cours d'une récupération après 4 jours de privation de S.P.

calibrage : 1 sec. 50 microvolts.

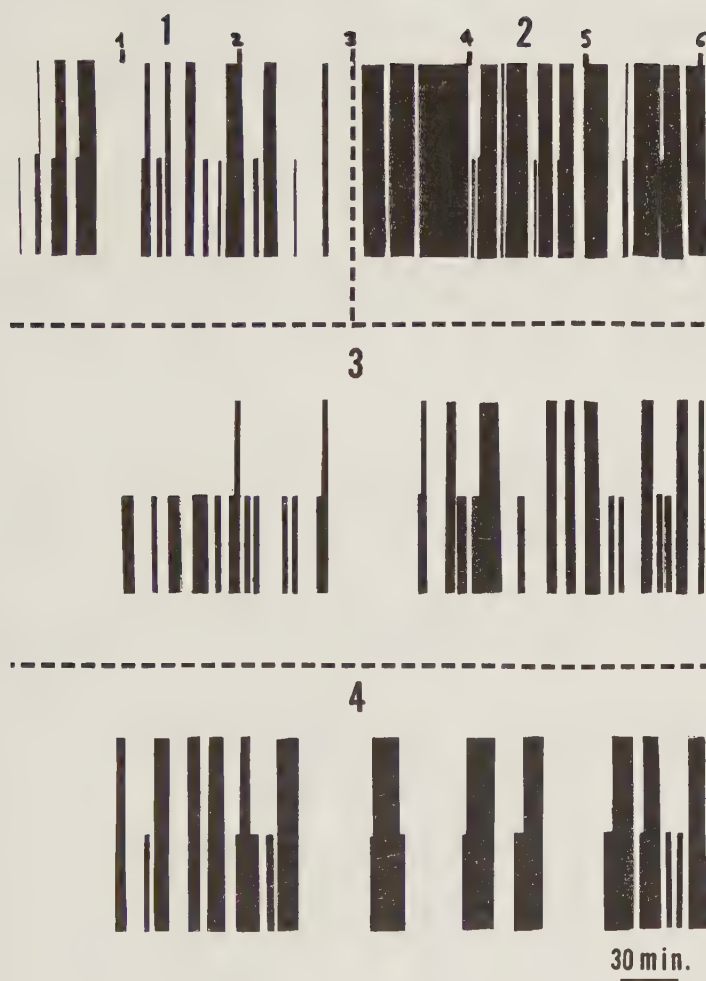


Figure 33

DIAGRAMME REPRESENTANT LES DUREES RESPECTIVES DES PHASES DE POINTES ISOLEES (petits traits) et des phases de pointes en bouffées (grands traits) au niveau des noyaux géniculés latéraux.

- I au cours du sommeil physiologique.
- II au début d'une récupération après privation de S.P. de 4 jours.
- III après injection intrapéritonéale de 35 mg/kg de Pentobarbital.
- IV après injection intrapéritonéale de 35 mg/kg de Pentobarbital au début d'une récupération après 4 jours de privation de S.P.

- entre la 3ème et la 4ème heure, une activation corticale incomplète apparaît pendant les périodes de pointes en bouffées qui sont alors marquées par une disparition de l'E. M. G.

- les phases de S.P. ne redeviennent normales qu'autour de la 10ème heure.

En résumé :

La Narcose au pento barbital ne supprime pas les phénomènes phasiques majeurs du S.P. après privation. Elle n'agit qu'au niveau des mécanismes de l'activation corticale.

E. L'ACETAZOLAMIDE.

L'Acétazolamide, découvert en 1950 par Roblin et Clapp, est un dérivé sulfamidé dont les effets résultent de son action inhibitrice sur un enzyme particulier, l'anhydrase carbonique.

En 1962, il a été mis en évidence dans le Laboratoire le rôle favorisant des injections hypertoniques de sérum salé sur le S.P. du chat pontique (augmentation de 100 à 300 % dans les 6 heures qui suivent l'injection) et la suppression de ce même S.P. après injection d'eau distillée qui entraîne une hypotonie plasmatique (suppression du S.P. pendant 6 à 8 heures - JOUVET 1965). Or il est actuellement admis qu'il existe un parallélisme très rapide entre la tonicité plasmatique et l'osmolarité cérébrale (EDSTROM 1964).

Une théorie appuyée par de nombreux arguments indirects fait jouer un rôle important à la névroglie dans les processus d'échanges ioniques cérébraux (rôle dévolu en particulier aux astocytes - De Robertis 1961). Il a été démontré d'autre part que l'anhydrase carbonique qui peut jouer un rôle dans ces processus d'échanges ioniques se trouve concentrée électivement au niveau des cellules gliales.

Etant donné le rôle inhibiteur puissant et sélectif de l'Acétazolamide sur l'anhydrase carbonique, nous avons expérimenté son action sur le sommeil paradoxal du chat dans le but de tester le rôle possible de cet enzyme dans le déterminisme du Sommeil.

Ces expériences ont été réalisées sur 3 chats normaux et sur 2 chats pontiques aux doses de 50 à 200 mg/kg.

Les résultats, dans l'ensemble négatifs, seront résumés ici brièvement.

1 - Chat normal :

- dans l'heure qui suit l'injection d'A.C.T.Z., on voit apparaître une activité rapide d'un voltage supérieur à celui de la réaction d'éveil et qui semble assez caractéristique.

- durant les 3 heures suivantes il y a diminution significative du S.P., qui apparait suivie d'un Rebound discret.

- cependant cet effet supprimeur du S.P. ne semble pas être très important puisqu'il nous a jamais été possible de bloquer le S.P., même avec 200 mg/kg d'A.C.T.Z., au début d'une récupération, après privation sélective préalable de S.P. pendant 72 heures.

2 - Chat pontique :

- Nous avons eu la surprise de constater une action dissociée sur les phénomènes du S.P. (que nous n'avions pas trouvée chez le chat normal).

- en effet l'injection de 100 mg/kg n'empêche pas la survenue des pointes pontiques mais empêche l'apparition de l'atonie des muscles de la nuque pendant une période de 3 à 6 heures.

Nous n'avons pas d'explication à proposer pour cet effet différent entre l'animal normal et l'animal pontique, mais nous avons tenu à signaler ces résultats qui montrent bien les difficultés d'interprétation de l'action d'une drogue lorsqu'elle est utilisée chez des préparations différentes.

Il ne semble donc pas que l'anhydrase carbonique (qui serait un enzyme électivement glial) joue un rôle capital dans les processus du sommeil. Il n'en demeure pas moins qu'il existe des relations inexplicées entre l'osmolarité sanguine et le S.P. du chat pontique. Nous avons essayé de retrouver cet effet sur des animaux normaux en injectant de l'eau distillée et du sérum salé hypertonique par voie I.V. à l'aide d'un système de perfusion. Nous n'avons pas retrouvé chez cette préparation (qui possède des mécanismes régulateurs hypothalamiques intacts) d'effets notables sur le sommeil, ni de confirmation des résultats obtenus chez le chat pontique.

DU SOMMEIL PARADOXAL DU CHAT A L'ACTIVITE ONIRIQUE DE L'HOMME

Les résultats que nous venons d'exposer sont tirés d'expériences pratiquées uniquement sur le chat. Il est bien entendu impossible d'extrapoler ces résultats à l'homme. Nous avons réuni dans un tableau des données obtenues chez l'homme par le Docteur KUHLO, dans le service de Neurophysiologie Clinique de l'Hôpital Neurologique (Professeur M. JOUVET), et celles que nous avons relevées dans la littérature.

Nous avons tenté un essai de corrélation avec les résultats obtenus chez l'animal, mais cette tentative se heurte à un handicap majeur. Les critères polygraphique (E.E.G., mouvements oculaires, activité musculaire) utilisés chez l'homme pour déceler l'activité onirique ne semblent plus suffisants car ils ne renseignent que sur certains aspects toniques centraux et périphériques et seulement sur les aspects phasiques périphériques (mouvements oculaires) de l'activité onirique. Nous assimilons bien entendu le S.P. du chat à l'activité onirique de l'homme à la suite des travaux de DEMENT et KLEITMAN (1957) et ceux de D. JOUVET (1962). Il n'a pas encore été possible de recueillir, chez l'homme (au niveau du scalp), des témoins électriques analogues aux pointes ponto-géniculo-occipitales enregistrées chez l'animal avant et pendant le sommeil paradoxal. Cela pourrait être dû au fait que le cortex visuel primaire, situé au niveau de la scissure calcarine, est situé trop en profondeur pour qu'une activité de pointes éventuelle puisse être enregistrée au niveau du scalp. Il est cependant possible que les ondes en dent de scie fronto-temporales (JOUVET, 1960) ou ondes triangulaires antérieures (SCHWARTZ, 1960) ainsi que les ondes triangulaires postérieures (DELANGE, 1962) ou ondes pointues postérieures (LAIRY, 1965), observées soit au cours de l'activité onirique soit au cours des stades II ou III intermittents, aient quelque rapport avec les phénomènes phasiques.

De ce fait, nous restons encore dans l'ignorance presque totale de l'activité phasique électrique cérébrale au cours de l'activité onirique chez l'homme. La recherche de cette activité au cours du sommeil et des rêves pourrait apporter des renseignements indispensables sur certains troubles de l'activité onirique chez l'homme.

Il est possible, en effet, que chez l'homme comme chez l'animal, certaines drogues ou certains états psychopathologiques puissent déclencher électivement les phénomènes phasiques du sommeil paradoxal (sans mettre en jeu les phénomènes toniques de celui-ci). Certains tracés de sommeil humain ont parfois une interprétation difficile. C'est le cas de l'activité de bas voltage avec de très rares mouvements oculaires et conservation d'un certain tonus musculaire observée après utilisation des dérivés des phénotiazines (FEINBERG, 1965) ou de la Réserpine (TISSOT, 1964 - BOVET, 1965). Il se pourrait que ces aspects anormaux du sommeil ou de l'activité onirique puissent avoir quelques analogies avec les aspects de sommeil observés chez l'animal après réserpine. Dans ce dernier cas, ce sont des enregistrements sous-corticaux effectués à des endroits très précis qui ont seuls permis de reconnaître l'apparition d'une activité hautement spécifique du sommeil paradoxal.

DROGUES	SOMMEIL PARADOXAL (Chat)			ACTIVITE ONIRIQUE (Homme)	
	Phénomènes Phasiques	Phénomènes Toniques	Rebound		Rebound
Tryptophane	?	?	?	+ -	?
5-H. T. P.	-	- +	+	+ -	?
Réserpine	+++	-	-	+ -	?
Nialamide	---	---	-	-	?
Tranlylcipromine	- -	- -	-	---	+
L. S. D.	-	-	?	+ -	?
Amphétamines	-	-	+	-	+
Imipramine	-	-	-	-	?
Chlorpromazine	-	-	-	0 ou -	+
Nembutal	+ -	-	-	-	+

Malgré les limitations des enregistrements polygraphiques chez l'homme, le tableau révèle qu'il existe un parallèle satisfaisant entre l'action des drogues sur le S. P. chez le chat et l'activité onirique chez l'homme. Il apparaît ainsi que la majorité des drogues dites "psychotropes" ont une action suppressive immédiate sur l'activité onirique suivie d'un "rebound" parfois prolongé dont l'étude ne fait que commencer mais qui se heurte à de nombreuses difficultés particulièrement sur le plan technique.

DISCUSSION

- INTRODUCTION.

Nous devons tout d'abord reconnaître que notre discussion souffre d'un handicap majeur car elle n'est étayée que par des données biochimiques empruntées à la littérature et obtenues dans la grande majorité des cas sur des rats, alors que notre étude a été exclusivement réalisée à l'aide de chats. Pour des raisons matérielles évidentes, les recherches de l'action de drogues sur les monoamines sont surtout faites chez le rat et il existe encore très peu de résultats publiés sur l'action de ces drogues chez le chat (et à fortiori chez l'homme). Il n'est donc pas du tout certain à priori que nos résultats soient comparables avec ceux obtenus chez le rat et qu'à fortiori une extrapolation puisse être faite du chat à l'homme. C'est pour remédier à cet état de fait que depuis un an, une section de neurochimie a été constituée au Laboratoire pour effectuer des dosages des monoamines cérébrales sur le chat en corrélation avec l'étude électroencéphalographique des états de sommeil. Ces travaux, confiés aux Docteurs P. BOBILLIER et J.F. PUJOL, permettront, nous l'espérons, de confirmer certaines des hypothèses présentées ici.

Au cours de cette discussion, nous envisagerons tour à tour les points suivants :

- A) Résumé des travaux suédois sur les systèmes monoaminergiques du cerveau.
- B) La valeur de notre méthode.
- C) Discussion des résultats obtenus en agissant sur le métabolisme des monoamines.
- D) Participation et importance des systèmes cholinergiques.
- E) Le mystère des acides gras.
- F) Essai de synthèse finale.

Avant d'aborder la discussion de nos résultats, dont la plupart concernent les monoamines cérébrales, il nous apparaît nécessaire de résumer brièvement quelques travaux récents qui sont en faveur de l'existence de systèmes monoaminergiques au sein du tronc cérébral.

A) EXISTENCE DE NEURONES MONOAMINERGIQUES DANS LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

L'une des découvertes les plus importantes de ces dernières années en neurophysiologie a été la mise au point de techniques d'histofluorescence permettant de déceler l'existence de monoamines aussi bien au niveau du système nerveux périphérique qu'au niveau du système nerveux central.

Ces découvertes sont avant tout dues à l'Ecole Suédoise du regretté N. Å. HILLARP. Nous les résumerons brièvement car elles nous semblent apporter des renseignements capitaux pour la compréhension de nos résultats.

Dès 1962, N. Å. HILLARP et FALCK avaient montré que des tissus placés dans une atmosphère de Paraformaldéhyde pouvaient présenter une fluorescence verte ou jaune clair lorsqu'ils étaient excités par une lampe U.V. au xénon. De très nombreux contrôles montrèrent que la fluorescence verte était due aux catécholamines, tandis que la fluorescence jaune, qui décroît rapidement à l'irradiation ultra-violette, était en rapport avec la sérotonine.

Reprenant cette étude au niveau du Système Nerveux Central du rat et de quelques chats, des élèves de HILLARP, DAHLSTRÖM et FUXE, ont mis en évidence l'existence de deux systèmes différents au sein du Tronc Cérébral. :

- le premier, homogène, localisé presque exclusivement au niveau des noyaux du Raphé, c'est-à-dire les noyaux situés sur la ligne médiane et qui s'échelonnent depuis le bulbe (noyau Raphé Obscurus ou groupe B1) jusqu'à la jonction ponto-mésencéphalique (noyau Linéaris) présentait une fluorescence jaune et serait composé de neurones sérotonergiques.

- le second, diffus, présentant une fluorescence verte, distribué dans la partie latérale des tegmentums pontique et mésencéphalique, serait composé de neurones catécholaminergiques (et probablement noradrénergiques). A l'intérieur de ce système, les auteurs suédois distinguent plusieurs groupes et isolent nettement ce qu'ils appellent le groupe A 6 qui correspond au noyau LOCUS COERULEUS, dans la partie latérale et dorsale de la formation réticulée pontique.

Pour une description plus précise de la technique et des différents groupes de neurones, nous renvoyons le lecteur aux deux articles fondamentaux de DAHLSTRÖM et FUXE (1964 - 1965).

Rappelons cependant que les critères histo-chimiques employés par les Suédois, ont été appuyés par des expériences de pharmacologie identiques aux nôtres et qui sont les suivantes :

- la réserpine, qui mobilise les monoamines, fait disparaître de façon prolongée la fluorescence des terminaisons monoaminergiques et des corps cellulaires,

- les inhibiteurs des monoaminoxydases, et en particulier la nialamide, entraînent une augmentation considérable de la fluorescence jaune du système sérotonergique, alors qu'ils agissent peu sur la fluorescence verte des neurones catécholaminergiques.

- enfin l'alpha-méthyl-méta-tyrosine entraîne une diminution marquée de la fluorescence verte de ces derniers neurones.

Il existe ainsi un faisceau d'arguments solides qui permettent de penser, qu'à l'intérieur du système nerveux central se trouvent un système sérotonergique médian et un système probablement noradrénergique (la distinction entre neurone noradrénergique et dopaminergique ne semble pas être encore établie de façon certaine), au niveau de la partie latérale du tronc.

Ces travaux ont, selon nous, une importance considérable. Ils permettent d'ajouter une nouvelle dimension à la Neuroanatomie en décelant à l'intérieur de la formation réticulée certains systèmes doués d'une spécificité histochimique et donc probablement fonctionnelle.

La connaissance des travaux suédois, au cours de la réalisation de nos expériences, a contribué certainement à une meilleure compréhension de nos résultats et a induit au Laboratoire une nouvelle forme de pensée, grâce à laquelle la Neuroanatomie peut devenir fonctionnelle et la Neuropharmacologie peut devenir anatomique.

B) CRITIQUE DE NOTRE METHODE D'ETUDE.

Les exemples suivants tirés de nos résultats vont permettre de comprendre la nécessité d'effectuer des tracés polygraphiques de longue durée selon une méthode mise au point au Laboratoire.

- une drogue peut n'agir que 24 ou 48 heures après son administration : c'est par exemple le cas de la Parachlorophénylalanine qui entraîne un éveil retardé. Des tracés polygraphiques qui seraient effectués uniquement dans les heures qui suivent l'injection de cette drogue ne permettraient pas d'entrevoir son action d'éveil et le syndrome narcoleptique qui la suit.

- une drogue peut entraîner l'apparition d'une activité spécifique au niveau de structures cérébrales très localisées : c'est par exemple le cas de la Réserpine qui entraîne l'apparition de décharges permanentes de pointes ponto-géniculo-occipitales. Bien entendu, cette remarque pourrait nous être adressée en retour car il est possible que, avec d'autres drogues et dans d'autres circonstances, des activités électriques localisées spécifiques nous aient échappé.

- enfin, la suppression pharmacologique d'un état de sommeil peut être suivie ou non d'un phénomène de rebound : c'est le cas du rebound immédiat de S.P. obtenu après administration de 5-Hydroxytryptophane et surtout de l'absence de rebound, après la privation sélective de S.P. obtenue par une simple injection de Nialamide.

Il faut cependant signaler que notre méthode, telle que nous l'avons mise au point et utilisée, comporte certains inconvénients et surtout des lacunes dont nous sommes conscients et qui peuvent être, en partie, facilement comblées.

- il faut tout d'abord citer les charges qui incombent aux expérimentateurs : présence nécessaire et presque constante au Laboratoire pour les changements de tracés et les soins aux animaux, et cela à des heures régulières, abandon de nombreux espoirs de week-end. La croyance d'un retour à des pourcentages de sommeil normaux et la tentation de voir diminuer le nombre de kilomètres de tracés à dépouiller peut entraîner l'interruption volontaire de l'enregistrement d'une récupération, après privation pharmacologique du sommeil. Dans de nombreux cas, après l'établissement du bilan définitif, nous nous sommes reprochés d'avoir mis fin trop prématurément à nos enregistrements. Cette tendance ne nous a sans doute pas permis d'entrevoir l'existence possible d'un rebound secondaire très tardif après Nialamide par exemple,

malgré plusieurs jours de tracés continus, rebound observé chez l'homme par OSWALD après intoxication chronique au Parnate (Tranylcipromine) (1965).

- si le comportement diurne de nos chats a pu être suivi et noté de façon régulière, il n'en est pas de même du comportement nocturne qui a été déduit du tracé polygraphique (surtout des mouvements des yeux et de l'activité électromyographique). C'est pourquoi il serait souhaitable d'adjoindre, à notre installation, un système automatique cinématographique pour permettre de photographier le comportement nocturne (et voir même un système d'enregistrement d'images de télévision sur magnétoscope qui serait déclenché par certains événements).

- de plus, il est certaines constantes que l'on peut nous reprocher de n'avoir pas enregistrées de façon systématique : principalement les variations végétatives et la température centrale en particulier, étant donnée son importance sur l'activité électrique cérébrale de l'animal. Nous avons pourtant effectué dans certains cas des prises périodiques de la température rectale et même des enregistrements de la température cérébrale grâce à l'utilisation de thermistances implantées soit au contact de la dure-mère, soit au sein même des noyaux géniculés latéraux. Cette technique nous a permis de constater l'augmentation de la température cérébrale au cours du S.P. ce qui confirme les résultats obtenus par RECHTSCHAFFEN (1965) et KAWAMURA et SAWYER (1965). Ce facteur thermique doit indiscutablement jouer dans nos expériences, effectuées sous réserpine, lors desquelles nous avons pu noter une hypothermie. Cependant nous pouvons formellement éliminer l'effet de l'hypothermie sur l'apparition de phénomènes ponto-géniculo-occipitaux de la réserpine, car les mêmes phénomènes ont été observés sur des animaux curarisés dont la température rectale était surveillée (Thèse JEANNEROD, 1965), et sur des chats pontiques dont la température rectale était automatiquement contrôlée et régulée.

Nous souhaitons à nos successeurs de travailler avec une installation hautement automatisée, dont la conception, relativement simple, dépasse de beaucoup les crédits actuels du Laboratoire. Une telle installation pourrait fournir directement, et à tout moment, les pourcentages relatifs des différents états de sommeil et voire même effectuer directement des corrélations avec les variations végétatives (rythme cardiaque, respiration, température centrale). Il est de même théoriquement possible d'enregistrer de façon continue les variations pupillaires et les mouvements des membranes nictitantes qui n'ont été jusqu'ici notés que de façon imprécise et discontinue. Un tel perfectionnement serait d'un grand intérêt en particulier pour l'étude des états narcoleptiques.

Il apparaît en outre évident que l'action élective déclenchante de la réserpine (ou l'action intensément inhibitrice des inhibiteurs des monoaminoxydases) sur l'activité de pointes ponto-géniculo-occipitales est un moyen précieux de dépistage et d'étude de l'action de nombreuses drogues dites "psychotropes", et nous ne serions pas étonné, qu'un jour, l'industrie pharmaceutique soit amenée à employer cette méthode.

Quelle que soit la limitation de notre technique, les résultats que nous apportons nous apparaissent notablement plus contrôlés que la majorité de ceux apportés jusqu'ici. Une revue des publications parues en 1965 montre comme temps moyen d'enregistrement polygraphique, après injection de drogues, les chiffres suivants : 6 H (SVORAD), 2 à 10 H (HISHIKAWA), 50 minutes (DOMINO), 5 H (NORTON), 4 H (KAWAKAMI), 3 H 20 (JERVETT).

Ce qui est peu comparable avec nos enregistrements continus qui s'échelonnent entre 48 heures et 1150 heures.

À côté de ces résultats, nous devons noter que DEMENT et son école, ainsi que SAWYER et KHAZAN ont également beaucoup contribué aux méthodes d'enregistrement continu (plusieurs jours) qu'ils ont appliquées à l'étude des privations de S.P. par électro-choc (COHEN et DEMENT, 1966), par bruit (SAWYER, 1966) ou par injection par perfusion continue de Morphine (KHAZAN, communication personnelle).

La méthode que nous avons employée est particulièrement fidèle car elle permet d'objectiver la notion de rythmes de sommeil stables chez le chat.

En effet, chez un animal normal, toujours placé dans les mêmes conditions d'enregistrement, la comparaison des différents résultats met en évidence une stabilité remarquable du rythme veille-sommeil d'un jour à l'autre, stabilité retrouvée quand on compare les résultats obtenus sur différents animaux placés dans les mêmes conditions.

Ainsi la quantité de sommeil lent et de sommeil paradoxal apparaît comme une constante biologique dont les variations sont minimales. Cette constante est le fondement même de notre méthode d'étude neuropharmacologique des états de sommeil.

C) MONOAMINES ET SOMMEILS.

I. Inhibition de la synthèse des monoamines.

Nos résultats peuvent se résumer très schématiquement de la façon suivante :

- l'inhibition de la synthèse de la sérotonine entraîne une augmentation considérable de l'éveil surtout au dépend d'une diminution du S.L., avec la possibilité d'une persistance du S.P. (narcolepsie),

- l'inhibition de la synthèse des catécholamines cérébrales entraîne une diminution ou une suppression élective du sommeil paradoxal.

a) Inhibition au niveau de la Tryptophane hydrolase.

- la Parachlorophénylalanine est le seul corps connu jusqu'à ce jour qui inhibe spécifiquement la synthèse de la sérotonine sans diminuer les catécholamines ce qui permet de distinguer formellement l'action d'éveil de la Parachlorophénylalanine de l'action des amphétamines par exemple.

KOE K. et WEISSMAN A. admettent en effet que la diminution très importante de la sérotonine cérébrale (sans variation de la noradrénaline) chez le rat, après administration de Parachlorophénylalanine, est due à une inhibition de la synthèse par blocage au niveau de la Tryptophane hydrolase. Cette drogue n'empêche pas, en effet, l'augmentation de la sérotonine après administration de 5-Hydroxytryptophane (et n'agit donc pas sur la 5-Hydroxytryptophane décarboxylase). D'autre part, elle aurait une action inhibitrice in vitro sur la Tryptophane hydrolase du foie du rat.

Il semble bien que l'on puisse attribuer l'augmentation considérable de l'éveil à un blocage de la synthèse de la sérotonine. En effet, la diminution du sommeil ne survient qu'au moins 16 heures après la dernière injection. Ce délai élimine donc une action pharmacologique directe. Il apparaît d'autre part, que le taux de S.L. est dépendant du taux de sérotonine cérébrale, puisque l'éveil permanent survient vers la 72ème heure (ce qui coïncide avec le taux minimum de sérotonine cérébrale, chez le rat, après injection d'une dose identique).

Nous aurons d'ailleurs l'occasion de retrouver souvent cette interrelation possible entre sérotonine et S.L.

La Parachlorophénylalanine n'agit pas que sur le S.L., son action s'exerce aussi sur le S.P., mais les variations qui affectent les deux états de sommeil ne sont pas exactement parallèles ou harmonieuses. Après la 72ème heure, on voit apparaître des épisodes narcoleptiques avec passage direct de l'éveil au S.P. sans transition par une phase de S.L., ce qui ne s'observe jamais chez le chat adulte normal.

Ce résultat, que nous étudierons plus loin, nous permet de démontrer que l'on peut manipuler de façon indépendante les deux états de sommeil et est un argument de plus, s'il en est besoin, en faveur de la théorie dualiste des états de sommeil.

b) Inhibition au niveau des décarboxylases.

Les données de la littérature biochimique sur ce chapitre sont encore très controversées. Nous renvoyons le lecteur aux discussions entre CARLSSON et COSTA et al. (in Biogenic Amines, 1965) sur le mode d'action possible de l'alpha-méthyl-méta-tyrosine et de l'alpha-méthyl-Dopa.

Il est possible en effet que les produits de décarboxylation de ces deux corps (alpha-méthyl-noradrénaline ou métaraminol) puissent prendre la place de la noradrénaline, mais puissent aussi agir comme substituts des transmetteurs noradrénergiques.

Néanmoins, quelque soit le mécanisme d'action de ces corps, il apparaît assez fermement établi qu'il agissent de façon prolongée surtout sur les catécholamines et qu'ils agissent peu (ou très brièvement) sur la série des indolamines (réf. in BRODIE et in TISSOT, 1961).

Après injection de ces inhibiteurs, il existe une diminution du sommeil paradoxal qui est d'autant plus significative que le S.L. est peu diminué.

On peut donc émettre les hypothèses suivantes :

- la diminution des catécholamines cérébrales est directement responsable de la diminution du sommeil paradoxal.
- les métabolites méthylés de la noradrénaline (métaraminol) sont incapables de prendre la place des catécholamines dans le déclenchement du S.P.
- enfin les dérivés alpha-méthylés bloquent le mécanisme du S.P. qui serait alors indépendant du métabolisme de la noradrénaline.

Mais l'absence de rebound immédiat après action de ces drogues est plutôt en faveur d'une inhibition de la synthèse d'un maillon métabolique des catécholamines. S'il n'en était pas ainsi, par suite du blocage terminal d'un métabolite indépendant par exemple, il y aurait accumulation de celui-ci, ce qui se traduirait lors de la levée de l'inhibition, par un rebound.

De très nombreuses expériences sont encore nécessaires pour déterminer laquelle de ces hypothèses doit être considérée comme valable.

II. Action des précurseurs.

a) Le 5-Hydroxytryptophane.

Nous ne considérerons après injection de D.L. 5-Hydroxytryptophane, que l'action de la forme lévogyre, car il est établi que la forme dextrogyre est sans effet notable.

Nos résultats peuvent se résumer schématiquement ainsi :

- le 5-Hydroxytryptophane entraîne l'apparition d'un état de sommeil analogue mais non absolument similaire au S.L. physiologique.

- il empêche, en outre, la survenue des pointes ponto-géniculaires occipitales (et par suite du S.P.). La suppression du S.P. est secondairement suivie d'un rebound important.

Ces faits nous obligent donc à une étude dynamique de l'action du 5-Hydroxytryptophane.

- l'hypothèse la plus simple serait celle qui relierait directement le "pool" de sérotonine cérébrale endogène, qui se trouve renforcé par un apport exogène, à l'augmentation du S.L. Mais s'il apparaît évident que l'injection de 5-Hydroxytryptophane exogène entraîne une augmentation de la sérotonine cérébrale, il n'est pas certain que cette sérotonine ne forme pas un ensemble différent de celui constitué par la sérotonine d'origine endogène (GREEN et SAWYER - FREEDMAN - GIARMAN, 1963).

Pour rendre ce tableau encore plus complexe, il faut enfin souligner que le 5-Hydroxytryptophane pourrait avoir, in vivo et in vitro, une action inhibitrice sur la série des catécholamines en intervenant au niveau de la Dopa décarboxylase. WADA (1966) a d'ailleurs confirmé ces résultats en montrant qu'il existait une baisse des catécholamines cérébrales après administration du 5-Hydroxytryptophane.

A cause de ces données, il nous est difficile d'affirmer que l'augmentation du S.L. est due à l'augmentation de la sérotonine cérébrale.

Nos résultats sont ainsi relativement comparables à ceux de UDENFRIEND, (1957), COSTA (1960) et TISSOT (1965), chez l'homme, qui constatent une sédation et de la somnolence après emploi de faibles doses de 5-Hydroxytryptophane. Nous n'avons jamais remarqué par contre d'effets "excitateurs" secondaires comme ceux décrits par COSTA (1960) avec des doses plus élevées de 5-Hydroxytryptophane.

b) Dopa.

Les résultats que nous avons obtenus confirment entièrement les données de la littérature (réf. in TISSOT, 1961). L'effet d'éveil obtenu est classiquement attribué à l'augmentation des catécholamines cérébrales. Le rôle des catécholamines dans la genèse de l'éveil ne semble pas cependant prouvé de façon formelle. Rappelons à ce propos que l'injection I.V. de noradrénaline (qui traverse la barrière hémato-encéphalique du jeune poussin) entraîne un comportement de sommeil. D'autre part, on sait que le 5-Hydroxytryptophane peut avoir une action inhibitrice au niveau de la Dopa décarboxylase, si un phénomène identique était démontré pour la Dopa sur la 5-Hydroxytryptophane décarboxylase, on serait en droit de penser que l'éveil, après Dopa, pourrait également être attribué à une diminution de la sérotonine par blocage de sa synthèse. En faveur de cette hypothèse, il faut signaler l'abaissement du taux de sérotonine cérébrale (contemporain de l'élévation des catécholamines après injection de Dopa (WADA, 1966).

Quant aux associations Dopa + 5-Hydroxytryptophane l'action "hypnogène" prépondérante du 5-Hydroxytryptophane est à rapprocher des travaux de WADA et MC GEER (1966) sur les réflexes conditionnées du chat, qui sont augmentés par la Dopa, diminués par le 5-Hydroxytryptophane et par l'association 5-Hydroxytryptophane + Dopa.

III. Les Mobilisateurs.

Nous aborderons ce problème par l'étude du composé Ro 4-6861 qui a l'avantage de ne mobiliser pratiquement que la sérotonine. Rappelons néanmoins d'emblée, qu'au début de son action, il y aurait un blocage compétitif des monoaminoxydases (PLETSCHER).

En premier lieu, le Ro 4-6861 provoque une décroissance des taux de la sérotonine et de l'acide 5-Hydroxyindolacétique pendant 16 heures, chez le rat. Cette période s'accompagne d'un éveil manifeste comportemental et E.E.G. chez le chat. Secondairement seulement, il apparaît un syndrome de décharges de pointes ponto-géniculo-occipitales, puis le retour du S.L. et du S.P. qui pourrait alors correspondre au retour du taux de sérotonine cérébrale à la normale.

Nous retrouvons donc ainsi une fois encore la relation entre la baisse du taux de sérotonine (par une voie non physiologique, c'est-à-dire, sans intervention des monoaminoxydases) et la suppression du sommeil lent.

Etant donnée la mort de nos animaux après injection de Nitoman, nous ne pensons pas être en droit de faire intervenir son action dans cette discussion. Néanmoins nous pensons que l'absence de syndrome de décharges continues de pointes ponto-géniculo-occipitales pourrait être en partie expliquée par une diminution trop minime des indolamines chez le chat.

Quant à la réserpine, rappelons qu'elle entraîne :

- une diminution harmonieuse des deux états de sommeil,
- l'apparition d'une activité ponto-géniculo-occipitale permanente d'une durée similaire à celle de la déplétion des monoamines cérébrales (30 à 50 heures) et de l'augmentation de l'acide 5-Hydroxyindolacétique.
- enfin l'injection de 5-Hydroxytryptophane après réserpine rétablit le S.L. et supprime immédiatement les décharges ponto-géniculo-occipitales.
- l'injection de Dopa rétablit le S.P. et augmente les décharges ponto-géniculo-occipitales.

Il n'est pas, pour nous, question de rentrer dans les détails des mécanismes d'action de la Réserpine qui sont encore controversés.

Une théorie, généralement acceptée, veut que la réserpine inhibe "la pompe qui retient les monoamines" dans les compartiments de stockage et leur permet d'être mobilisées rapidement et métabolisées par les monoaminoxydases, ou par la catéchol-O-méthyl-transférase.

Si l'on admet que les deux états de sommeil dépendent respectivement des stocks de sérotonine et noradrénaline, on comprend que la réserpine puisse entraîner une diminution parallèle de ces deux états en mobilisant rapidement ces amines.

Cette donnée permettrait d'expliquer que l'injection du précurseur 5-Hydroxytryptophane, qui rétablit un taux de 5-Hydroxytryptamine normal dans le cerveau (GREEN et SAWYER) puisse rétablir le S.L.

De même cette donnée permettrait d'expliquer que l'injection de Dopa, qui rétablit un taux de noradrénaline normal dans le cerveau, puisse rétablir, plus précocément le sommeil paradoxal.

L'action de la réserpine sur les deux états de sommeil serait déjà capitale si elle n'apportait que ces résultats. Mais n'oublions pas qu'elle entraîne l'apparition d'un syndrome continu de décharges de pointes ponto-géniculo-occipitales.

Le syndrome réserpinique de décharges permanentes des pointes ponto-géniculo-occipitales présente de très nombreuses caractéristiques qui permettent de l'assimiler aux phénomènes électriques survenant avant et pendant le sommeil paradoxal et spécifiques de cet état.

Nous résumerons ici brièvement la thèse de M. JEANNEROD, 1965, qui fait le point sur cette question. :

- Ces pointes ne sont pas dépendantes des phénomènes oculaires et musculaires puisqu'elles persistent chez les animaux curarisés réserpinés.

- Leurs localisations sont identiques au niveau du tronc cérébral, du thalamus et du cortex.

- Elles entraînent au niveau du noyau géniculé latéral des phénomènes d'inhibition des potentiels évoqués visuels identiques à ceux qui ont été décrits récemment au cours du S.P.

- Elles représentent, comme les pointes du S.P. un phénomène ascendant ponto-genouillé, car elles sont supprimées au niveau du noyau genouillé latéral par des sections prépontiques.

- Chez l'animal intact, la constance des décharges de pointes ponto-géniculo-occipitales d'une phase paradoxale à une autre, d'un animal à l'autre, la relative stabilité de leur nombre quotidien, leur augmentation après privation sélective, font qu'il est tentant de les assimiler à la mobilisation possible d'un transmetteur.

C'est pourquoi nous émettons ici l'hypothèse que ces pointes pourraient être l'expression de la libération d'un catabolite des monoamines,

métabolisé par les monoaminoxydases (peut-être par l'acide 5-Hydroxyindolacétique ou l'acide vanil-mandélique).

En faveur de l'acide 5-Hydroxyindolacétique plaident :

- le déclenchement électif des pointes ponto-géniculo-occipitales par la réserpine qui entraîne une augmentation de l'acide 5-Hydroxyindolacétique cérébral (parallèlement à la décroissance des monoamines).

- l'absence du déclenchement de ces décharges par le Ro- 4-6861, qui bien qu'entraînant une diminution de la sérotonine cérébrale ne provoque pas d'augmentation de l'acide 5-Hydroxyindolacétique à cause du blocage compétitif probable des monoaminoxydases.

- le blocage des décharges ponto-géniculo-occipitales, induites par la réserpine, par l'injection secondaire d'inhibiteurs des monoaminoxydases (il y aurait parallèlement une diminution du taux de l'acide 5-Hydroxyindolacétique, WEISSBACK, 1961).

- plus accessoirement enfin, toutes les substances pharmacologiques qui entraînent une diminution de l'acide 5-Hydroxyindolacétique par blocage de la synthèse de la sérotonine (alpha-méthyl-Dopa) entraînent également une suppression des décharges ponto-géniculo-occipitales.

Cette hypothèse permettrait d'expliquer également l'augmentation des décharges ponto-géniculo-occipitales après privation sélective de S.P. Dans ce cas en effet, le blocage du S.P. s'effectue au delà de l'étape des pointes ponto-géniculo-occipitales, au niveau de l'étape finale de l'inhibition du tonus musculaire (qui est supprimé par la chute des animaux dans l'eau). Il se produirait ainsi une accumulation possible de l'acide 5-Hydroxyindolacétique, qui provoquerait, à intervalles de plus en plus rapprochés, des épisodes de S.P.

Il nous faut cependant reconnaître qu'il nous est difficile d'expliquer selon notre hypothèse les faits suivants :

- l'action élective de blocage du 5-Hydroxytryptophane sur les décharges de pointes déclenchées par la Réserpine.

- l'action modérément facilitatrice de la Dopa.

Plutôt que d'évoquer encore des mécanismes problématiques, nous espérons que les techniques biochimiques, qui seront bientôt utilisables au Laboratoire, pourront permettre de confirmer ou d'infirmier notre hypothèse.

Rien ne s'oppose cependant à ce que des métabolites des catécholamines (acide vanil-mandélique) désaminés par les monoaminoxydases puissent être responsables de ces pointes ponto-géniculo-occipitales. Cependant il apparaît admis actuellement que la voie de la catéchol-O-méthyl transférase est surtout employée physiologiquement (AXELROD, 1959), dans ce cas on voit mal pourquoi les inhibiteurs des monoaminoxydases pourraient supprimer ces pointes.

IV. Les inhibiteurs des monoaminoxydases.

Nous ne discuterons pas particulièrement le cas de la Tranylcypromine et de l'Harmaline dont les actions sont de courte durée et dont les effets amphétaminiques immédiats sont si intenses que nous ne pensons pas être en droit d'admettre que la diminution du S.P. qu'elles entraînent soit purement élective. Par contre les inhibiteurs des monoaminoxydases, à longue durée d'action, ont une action caractéristique et élective sur les états de sommeil qui peut se résumer ainsi :

- le sommeil lent est augmenté.
- la suppression du S.P. est totale, et même après privation élective instrumentale de S.P., il n'y a plus de rebound.

Le mécanisme d'action de ces drogues est encore mal connu et nous renvoyons le lecteur aux excellentes revues de J. LEVY (1965) pour en saisir toute la complexité.

Deux hypothèses principales apparaissent possibles pour expliquer la suppression élective du S.P. par les inhibiteurs des monoaminoxydases :

- 1) blocage des monoaminoxydases cérébrales.
- 2) augmentation des monoamines cérébrales.

Les arguments suivants sont en faveur de la première hypothèse :

- le rapport dose/effet qui suggère bien la possibilité d'un seuil au delà duquel toutes les monoaminoxydases cérébrales sont bloquées et par suite les pointes ponto-géniculo-occipitales et le S.P.

- l'injection répétée de doses sous-liminales : HESS (1965) a montré que la répétition de doses faibles entraîne une cumulation de l'action et l'obtention d'une inhibition de 100 % en quelques jours.

- la possibilité de suppression de longue durée par doses répétitives.

- la réapparition progressive des pointes et du S.P. par paliers successifs même après privation sélective.

- enfin, c'est une donnée structurale qu'il nous faut citer : la concordance entre les structures responsables du S.P. (JOUVET et al., 1965) et les localisations cérébrales des monoaminoxydases au niveau du Pont.

En effet, chez le chat, nous avons pu mettre en évidence une concentration très importante des monoaminoxydases au niveau des noyaux Locus Coeruleus (coloration par la méthode de Glenner) et vérifier également qu'il existait une relation entre la suppression du S.P. et la disparition ou la diminution des colorations spécifiques des monoaminoxydases au niveau du tegmentum pontique.

Nous considérons cependant la valeur de ces données histochimiques comme relatives. En effet, si l'absence de variations tinctoriales des monoaminoxydases aurait pu infirmer notre hypothèse, la disparition de la coloration du Locus Coeruleus, lors de la suppression pharmacologique du S.P., est une preuve nécessaire, mais non encore suffisante, pour affirmer le rôle des monoaminoxydases du tegmentum pontique dans le déclenchement du S.P.

D'autres localisations des monoaminoxydases sont également possibles, en particulier des localisations hépatiques. Mais la phényl-iso-propylhydrazine, qui ne modifie pas le taux des monoaminoxydases hépatiques (COUTEAUX 1965), entraîne la même suppression du S.P. que la Nialamide, ce fait est un argument solide en faveur de notre hypothèse.

Il apparaît évidemment assez difficile d'éliminer la deuxième hypothèse possible selon laquelle l'augmentation des monoamines cérébrales serait la seule cause de la suppression du S.P. Cependant dans ce cas, nous devrions obtenir un rebond important de S.P. (comme après injection de 5-Hydroxytryptophane) après suppression des inhibiteurs des monoaminoxydases, ce qui n'est pas le cas.

Il apparaît par contre très probable que l'augmentation du S.L., parfois considérable, que l'on observe après nialamide, puisse être due à l'élévation du taux de sérotonine cérébrale.

Nous pouvons donc considérer comme assez solidement étayée l'hypothèse selon laquelle les monoaminoxydases jouent un rôle capital dans le déclenchement du S.P. et donc qu'un métabolite, après avoir subi une désamination oxydative, doit avoir un rôle déclenchant probable dans l'étape sommeil lent - pointes ponto-géniculo-occipitales.

V. Le problème des narcolepsies.

On sait que la narcolepsie est un syndrome qui est caractérisé chez l'homme, par un endormissement invincible et qui s'accompagne parfois de chute de tonus musculaire (syndrome de GELINEAU). Ce sont les méthodes polygraphiques (RECHTSCHAFFEN et al. 1963 - PASSOUANT et al., 1965) qui ont révélé que dans de très nombreux cas l'accès de sommeil qui survient si brusquement n'est pas représenté par du sommeil classique mais bien par du sommeil avec activité corticale rapide, mouvements des yeux et disparition de l'activité des muscles du menton (bien qu'il ne soit pas prouvé que tous les accès narcoleptiques soient dûs à l'irruption de S.P. immédiatement après l'éveil).

Nous appelons narcolepsie, chez le chat, la survenue de S.P. immédiatement après l'éveil, sans phase aussi courte soit-elle de S.L. préalable.

Ces phénomènes ne s'observent jamais, chez le chat adulte normal, car nous ne les avons jamais rencontrés au cours des milliers d'heures d'enregistrement continus sur des animaux normaux.

Par contre, ils peuvent s'observer à l'état physiologique chez le chaton (VALATX, 1963) et auraient été signalés chez le Macaque.

Nous avons, au Laboratoire, observé des narcolepsies expérimentales dans 3 conditions :

- lors de la récupération après privation élective de S.P. de longue durée (VIMONT, 1965).

- après des lésions de la partie antérieure du système du Raphé qui supprime le S.L. et laisse persister le S.P. (communication personnelle M. JOUVET).

- après injection d'agents pharmacologiques :

- après Parachlorophénylalanine,

- après suppression de S.P. de longue durée par phényl-iso-propyl-hydrazine.

Ces constatations démontrent, de façon évidente, que le S.P. ne nécessite pas dans certaines conditions, l'existence de phase de S.L. préalable et donc qu'une théorie uniciste du sommeil est insoutenable.

En l'absence de données biochimiques (qui sont en voie d'étude et que nous regrettons de ne pouvoir exposer) il nous est très difficile de proposer une explication satisfaisante.

Dans le cas de la Parachlorophénylalanine, la diminution des deux états de sommeil est au début parallèle et on retrouve une constatation, faite après lésions du Raphé, selon laquelle dès que la proportion du S.L. est inférieure à 20 % par 24 heures, le S.P. n'apparaît plus.

Par contre, lors de la récupération, après disparition totale du S.L., il se produit une rupture d'équilibre qui engendre le syndrome narcoleptique. Les données biochimiques, établies sur le rat et sur le chien, révèlent que ce syndrome narcoleptique survient lors de la remontée de la 5-Hydroxytryptamine, après sa déplétion totale.

Selon notre hypothèse de travail on pourrait se demander si le turn-over de la 5-Hydroxytryptamine n'est pas accéléré, et si l'étape du S.L. n'est pas courtcircuitée, l'acide 5-Hydroxyindolacétique étant lui toujours capable de provoquer les étapes cholinergiques et catécholaminergiques qui n'ont pas de raison d'être touchées.

Cette hypothèse permettrait ainsi d'expliquer l'augmentation de durée des phases de S.P., toute la sérotonine étant immédiatement catabolisée.

Quant à la provocation de la narcolepsie, après suppression des phases de S.P. pendant plusieurs jours après injection de phényl-iso-propyl-hydrazine, nous pensons qu'il est téméraire de donner une explication, nous nous heurtons au problème de l'administration chronique d'une drogue.

Quoi qu'il en soit, ce tableau n'est pas sans analogie avec l'apparition de phases narcoleptiques après suppression brutale de la Tranylcypromine chez des sujets toxicomanes (OSWALD, 1965),

Mais la courbe des états de sommeil obtenue, après suppression du catabolisme de la sérotonine par blocage des monoaminoxydases par la phényl-iso-propyl-hydrazine, ressemble, sur une échelle plus longue, à celle qui est obtenue par blocage de la synthèse (Parachlorophénylalanine).

Il se pourrait donc qu'un phénomène de feed back négatif vienne contrôler l'excès de sérotonine en entraînant une inhibition de sa synthèse par un blocage possible de la tryptophane hydrolase (ces faits sont à comparer à ceux trouvés par EIDUSON *in ovo*). Par cette inhibition, nous nous retrouvons alors dans des conditions analogues à celles qui surviennent après injection de Parachlorophénylalanine.

D) MECANISMES CHOLINERGIQUES.

L'hypothèse de la mise en jeu de l'acétylcholine dans les mécanismes du sommeil n'est pas nouvelle. Elle se trouve appuyée par certains dosages biochimiques : d'une part RICHTER (1949) a montré une augmentation, assez discrète d'ailleurs, de l'acétylcholine cérébrale au cours du sommeil physiologique et également au cours des états de narcose produits par de nombreux anesthésiques.

Plus récemment il vient d'être montré, chez le rat, que des privations sélectives de S.P. (par la méthode de la piscine) entraînaient une diminution du taux cérébral d'acétylcholine (BOWERS, HARTMANN, FREDDMAN 1966). On sait également que l'injection de cristaux soit d'acétylcholine, soit de carbachol, est capable, dans certains cas, de provoquer l'apparition de sommeil lent (HERNANDEZ-PEON, 1965).

Pour sa part GEORGES (1964) a montré que l'injection, *in situ*, de micro cristaux d'acétylcholine au niveau du tegmentum pontique est capable de provoquer soit un véritable état de S.P., soit un état d'atonie totale avec mydriase et mouvements oculaires (états cataplectiques). Il existe ainsi de nombreux arguments en faveur de l'intervention de mécanismes cholinergiques au sein des processus hypniques.

Le problème est donc de savoir à quel niveau se situe la mise en jeu des mécanismes cholinergiques.

Nous pensons que nous sommes en droit de situer cette mise en jeu au niveau de l'étape finale tonique du S.P. et cela pour les raisons suivantes :

- l'atropine et l'imipramine, qui est douée d'une puissante activité anticholinergique centrale, même à forte dose (des doses de 1 à 2 mg/kg d'atropine sont en effet considérables si l'on admet qu'avec des doses de 0,25 mg/kg les effets enticholinergiques centraux sont déjà marqués), ne suppriment pas l'apparition d'un sommeil comportemental après privation. En effet, si l'on élimine l'activité lente corticale due à l'atropine, et la mydriase atropinique, le sommeil comportemental peut être affirmé par la posture de l'animal et surtout par la persistance sur le tracé polygraphique des pointes ponto-géniculo-occipitales, qui sont la signature absolue d'un sommeil profond.

Par contre, ni l'atonie musculaire, ni les mouvements rapides oculaires, ni l'activation corticale du S.P. ne surviennent, ils ne réapparaissent qu'au fur et à mesure de la disparition de l'action atropinique qui s'objective par le retour du rythme cardiaque à la normale et du myosis.

Il apparaît ainsi que c'est au niveau de l'étape finale que s'exerce l'action inhibitrice de l'atropine.

Or cette étape finale semble bien dépendre de la région du locus coeruleus (JOUVET et DELORME, 1965), ce fait expliquerait ainsi la provocation du S.P. par l'injection directe de carbachol à ce niveau.

On se trouve donc ainsi confronté, au niveau du système nerveux central, à l'existence de mécanismes cholinergiques au niveau de structures catécholaminergiques (probablement noradrénergiques).

Ces faits n'ont rien pour nous surprendre, puisque selon l'hypothèse de BURNS et RAND, au niveau du système nerveux périphérique, il existerait toujours une étape cholinergique précédant la mise en jeu de phénomènes catécholaminergiques.

E) LE MYSTERE DES ACIDES GRAS.

La littérature que nous avons revue au début du chapitre des résultats montre bien l'évolution cyclique des idées concernant leur mécanisme d'action.

Au début, les premiers auteurs, SAMSON et al., eurent leur attention attirée sur toute la série des acides gras à chaîne courte (des C_3 au C_{10}) et particulièrement sur le groupe des C_4 .

Ce groupe revint ensuite à l'ordre du jour par la mise en évidence du rôle hypnogène du GBL et du Gamma OH (LABORIT, 1960).

Le retour à une conception des acides gras dans leur ensemble est dû aux travaux récents des Japonais (MATSUZAKI, 1964).

On sait que l'action hypnogène des C_4 a permis de soulever deux hypothèses principales :

- soit que ceux-ci pourraient entrer en jeu dans le métabolisme cérébral en orientant préférentiellement celui-ci vers la voie oxydative directe (voie des pentoses) au dépend de son utilisation dans la voie glycolytique anaérobie. Cette théorie séduisante a été soutenue par LABORIT et ses collaborateurs dans de nombreuses publications (1960 - 1961 - JOUANY, 1960).

- une autre hypothèse de travail a orienté les recherches vers les rapports entre les C_4 et des constituants normaux du cerveau (Gaba), mais il a été prouvé que le taux de Gaba n'augmentait pas dans le cerveau après l'injection de Gamma OH (DUBROCARD 1965 et GIARMAN 1963). Selon une autre hypothèse le Gamma OH ou la 4-Butyrolactone seraient des constituants normaux du cerveau. (BESSMAN - GIARMAN).

Nous pensons que nous sommes en droit d'éliminer cette voie de recherche dans l'interprétation de nos résultats pour les raisons suivantes :

- si l'effet hypnogène est en effet dû spécifiquement aux C_4 et plus spécifiquement au Gamma OH, on voit mal comment les C_5 ou les C_6 pourraient avoir une action déclenchante sur le S.P. plus rapide que celle des C_4 .

Nous retournons donc au "mystère" de l'action hypnogène des acides gras en général.

L'hypothèse de départ de SAMSON et al. a été que les acides gras jouaient un rôle inhibiteur sur le métabolisme cérébral au même titre qu'au niveau du muscle ou de la levure (*in vitro*).

Cette hypothèse nous semble difficilement compatible avec nos résultats car elle ne permet pas d'expliquer les conditions temporelles d'action de ces corps dans le déclenchement du S.P.

Par contre, il est possible que cette hypothèse puisse expliquer l'action de ces corps à forte dose, puisque l'on observe alors un état de narcose après chaque injection.

Il nous faut donc essayer d'intégrer nos résultats avec ceux que nous avons obtenus avec les monoamines et la série cholinergique.

Le fait que les C₄ soient encore capables de provoquer presque tous les signes phasiques et toniques du S.P. (sauf l'activation corticale) après atropine doit être opposé à l'impossibilité absolue de provoquer le S.P. après injection d'inhibiteurs des monoaminoxydases. Il apparaît donc que ces corps agissent dans le temps à une étape située après l'action des monoaminoxydases et avant celle de l'atropine, et donc au niveau de l'étape finale : (sommeil lent + pointes ponto-géniculo-occipitales) ———> (sommeil paradoxal).

Or les arguments que nous avons exposés dans le paragraphe précédent nous révèlent que les mécanismes cholinergiques semblent agir au niveau de cette même étape. C'est à ce niveau également que nous situons l'intervention des acides gras dans le déclenchement du S.P.

En faveur de cette hypothèse nous pouvons nous appuyer sur les résultats de GIARMAN et SCHMIDT (1963) qui ont mis en évidence une augmentation de 44 % du taux d'acétylcholine cérébrale après injection de GBL. Cette augmentation est maximum au niveau de ce que ces auteurs appellent "la partie haute" du tronc cérébral située au niveau des Tubercules Quadrijumeaux. Or nous savons que c'est à cet endroit que sont situées les structures essentielles, à l'étape finale du S.P. (Locus Coeruleus).

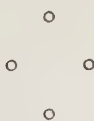
Chez l'animal atropiné, les acides gras libéreraient donc des doses suffisantes d'acétylcholine pour contrecarrer l'action de l'atropine, tout au moins au niveau du tronc cérébral mais insuffisamment au niveau du cortex puisqu'il n'y a pas d'activation corticale.

Quant au mécanisme intime d'action des acides gras, il apparaît beaucoup plus difficile à résoudre, mais l'hypothèse de l'action au niveau des membranes n'est pas impossible puisqu'il a été montré aussi bien in vivo qu'in vitro que ces corps étaient capables d'augmenter la perméabilité des globules rouges (hyperkaliémie) et de la muqueuse intestinale (DUBROCARD, 1965 - CIER et al., 1966).

Ainsi en nous appuyant surtout sur nos résultats obtenus chez le chat pontique, nous pouvons esquisser le mécanisme d'action suivant :

- dans un premier temps qui fait suite à la fin d'un cycle Eveil - Sommeil lent - Sommeil paradoxal, il existerait d'abord une étape de synthèse ou de stockage des monoamines, puis de leurs métabolites (phase monoaminoxidase dépendante). Ce métabolite mettant lui-même en jeu des mécanismes cholinergiques et catécholaminergiques. C'est à ce niveau seulement que nous situons le rôle essentiel des acides gras dans le déclenchement du S.P.

Ce schéma d'action des acides gras est bien sûr hypothétique. Le mystère est d'autant plus important à résoudre que le rôle des acides gras dans l'induction physiologique du sommeil est fort plausible. En effet, il est connu que l'alimentation lactée, chez le chaton et même chez le nourrisson, est capable de provoquer immédiatement le S.P. (VALATX, 1963 - PETRE - QUADENS, 1965).



ESSAI DE SYNTHESE FINALE

Ce bref essai de synthèse finale dont le caractère hypothétique ne nous échappe pas va s'appuyer sur la confrontation de 3 types de résultats :

A) Etude quantitative des états de sommeil.

B) Localisation anatomique et histochimique des systèmes responsables des états de sommeil.

C) L'action des drogues sur certains constituants du cerveau.

Par souci de clarté, nous considérerons très schématiquement que les états de vigilance s'organisent selon le cycle :

Eveil $\longrightarrow$ S.L. $\longrightarrow$ S.L. + Pointes ponto-géniculo-occipitales $\longrightarrow$ S.P. $\longrightarrow$ Eveil.

1) Le S.L.

Cette étape apparaît liée à la mise en jeu du système sérotonergique du tronc cérébral décrit par DAHLSTRÖM et FUXE (1964 - 1965).

- la destruction de ce système, situé au niveau des noyaux du Raphé, chez le chat, entraîne l'apparition d'un syndrome d'éveil permanent et durable (JOUVET et RENAULT, 1966 - MICHEL et ROFFWARG, 1966).

A ce sujet, il faut également signaler que l'injection in situ de 5-Hydroxytryptophane dans la partie caudale et paramédiane du tronc cérébral entraîne un comportement et un tracé de S.L., chez le lapin (LEBEDUR et TISSOT, 1966).

- selon d'autres travaux en cours au Laboratoire, il existerait une étroite relation entre l'augmentation de la vigilance provoquée par la destruction du système du Raphé, et la diminution du taux de la sérotonine cérébrale, alors qu'il n'y a aucune variation notable du taux de noradrénaline (JOUVET et al., 1966).

Pharmacologiquement la diminution du taux de la sérotonine cérébrale qui s'effectue :

- soit par l'inhibition de sa synthèse par blocage probable de l'hydro-lase du Tryptophane (Parachlorophénylalanine) ;

- soit par une mobilisation élective (entraînée par le Ro4-6861) ou accompagnée d'une mobilisation des catécholamines (Réserpine).

entraîne d'importantes variations des deux états de sommeil. Dans tous les cas, la baisse de la sérotonine cérébrale entraîne une diminution considérable des deux états de sommeil, au dépend d'une augmentation de l'éveil.

Inversement l'augmentation de la sérotonine cérébrale réalisée :

- soit par l'injection de son précurseur, le 5-Hydroxytryptophane ;

- soit par le blocage de son catabolisme (inhibiteurs des monoaminoxydases).

s'accompagne d'une augmentation significative et élective du S.L.

L'ensemble de ces données pharmacologiques et structurales permet d'admettre qu'il existe de nombreux arguments en faveur du rôle capital du système sérotonergique du tronc cérébral dans le déclenchement du S.L. (et donc dans les mécanismes qui viennent contrecarrer le système d'éveil situé au sein du système réticulé mésentéphalique).

2) S.L. + Pointes ponto-géniculo-occipitales.

Cette étape apparaît indispensable au passage à l'étape suivante qui est celle du S.P. proprement dite.

Anatomiquement il a été montré que les pointes ponto-géniculo-occipitales trouvaient leur origine au niveau de la région dorso-latérale de la formation réticulée pontique (JEANNEROD, 1965,) donc en dehors du système du Raphé. Ce fait montre bien ainsi que cette étape est transitionnelle du point de vue anatomique entre le système médian du Raphé responsable du S.L. et le système latéral responsable du S.P.

Du point de vue pharmacodynamique cette étape nécessite :

- l'intervention fort probable des monoaminoxydases et semble ainsi liée à un métabolite possible des monoamines ayant subi la désamination oxydative. Ces pointes sont en effet bloquées par les inhibiteurs des monoaminoxydases et sont électivement déclenchées par la Réserpine.

Il apparaît donc séduisant de faire de ces pointes l'expression de la réaction du système nerveux central à un métabolite des monoamines (tel que l'acide 5-Hydroxyindolacétique ou l'acide vanil-mandélique).

3) S.P.

Le déclenchement des phénomènes toniques du S.P.

Nous pensons que cette étape peut logiquement s'expliquer de la façon suivante :

- du point de vue anatomique, elle semble dépendante du groupe noradrénergique A 6 de DAHLSTRÖM et FUXE, qui correspond à la région du Locus Coeruleus (région riche également en monoaminoxydases).

- au point de vue pharmacologique nous pensons que cette phase peut s'expliquer de la façon suivante :

5-Hydroxytryptamine $\longrightarrow$ acide 5-Hydroxyindolacétique $\longrightarrow$ ACH $\longrightarrow$ Noradrénaline. (locus coeruleus), en effet le blocage des phénomènes toniques du S.P. est effectué par toute une série de corps qui ont en commun une action anticholinergique :

- l'atropine.
- l'imipramine.
- et dans une certaine mesure la chlorpromazine.

On se souvient, en outre, que l'injection in situ de cristaux d'acétylcholine au niveau du noyau locus coeruleus peut déclencher soit des phases de S.P. (GEORGES et al., 1965) soit une atonie isolée (cataplexie).

Quant au rôle que joueraient les catécholamines dans l'étape finale du sommeil paradoxal, il est fondé sur :

- 1) la présence d'une groupe de neurones noradrénergiques au niveau des noyaux Locus Coeruleus (DAHLSTRÖM et FUXE), associée à la présence d'une très forte densité de monoaminoxydases.

- 2) l'action inhibitrice élective de l'alpha-méthyl-méta-tyrosine.

- 3) l'action de la DOPA qui est capable de faire réapparaître rapidement le S.P. après Réserpine.

- 4) rappelons également qu'il a été montré que les stimulations de la formation réticulée inhibitrice étaient capables de provoquer une inhibition générale du tonus musculaire chez l'animal décérébré, que cette inhibition disparaissait après Réserpine, et qu'elle était réinstallée après injection secondaire de DOPA.

- 5) il faut citer enfin les résultats de LEBEDUR et TISSOT (1966) qui provoquent un état "semblable au SP" en injectant de la DOPA in situ au niveau de la partie latérale du tegmentum pontique chez le lapin.

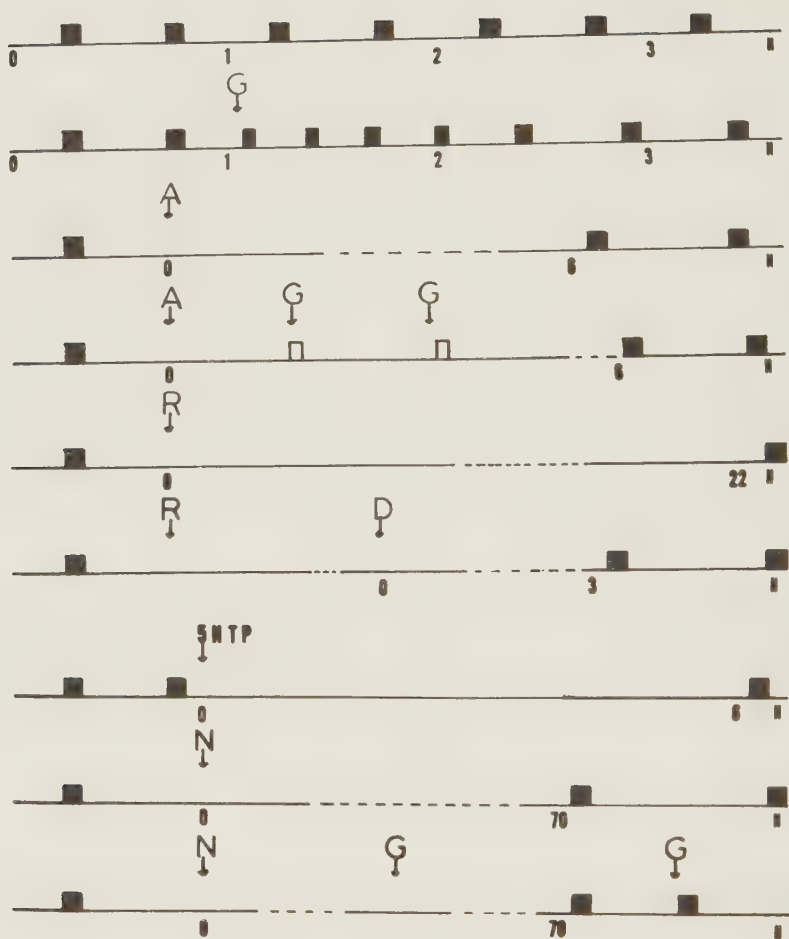


Figure 34

DIAGRAMME RECAPITULATIF DE L'ACTION DE DIVERS CORPS SUR LE SOMMEIL PARADOXAL.

- en carré noir : S.P. complet.
- en carré blanc : S.P. atypique (sans activation corticale).
- en ordonnées : temps en heures.

G - Gamma OH (65 mg/kg)
 A - Atropine - (1 mg/kg)
 R - Réserpine - (0,5 mg/kg)
 D - Dopa - (30 mg/kg)
 N - Nialamide (10 mg/kg)

Le lecteur remarquera que nous n'avons pas encore parlé des acides gras, c'est que bien entendu leur rôle reste encore mystérieux, mais nous avons tendance à leur faire jouer un rôle au niveau des membranes pour accélérer les différentes étapes transitionnelles, surtout lors de l'étape finale catécholaminergique.

L'ensemble de ces résultats est résumé dans les deux schémas suivants, l'un biochimique, l'autre anatomique que nous considérons comme des hypothèses de travail. Grâce à eux, au cours de ces dernières années, nous avons pu prévoir, avant leur injection, l'action de différentes drogues sur les différents états de sommeil. Il en fut ainsi pour l'alpha-méthyl-méta-tyrosine, pour la Para-chlorophényl alanine et pour les inhibiteurs des monoaminoxydases après Réserpine.

Nos deux schémas font une place de choix aux monoamines cérébrales. Il nous apparait en effet presque certain que les monoamines cérébrales jouent un rôle déterminant dans la succession périodique des deux états de sommeil. Les résultats que nous avons apportés dans notre thèse s'expliqueraient mal en effet si d'autres "neurotransmetteurs" ou "neuromodulateurs" tels que le Gaba, l'acide glutamique ou l'histamine jouaient un rôle prépondérant ou exclusif car la plupart des drogues que nous avons utilisées n'ont que peu ou pas d'action sur ces corps.

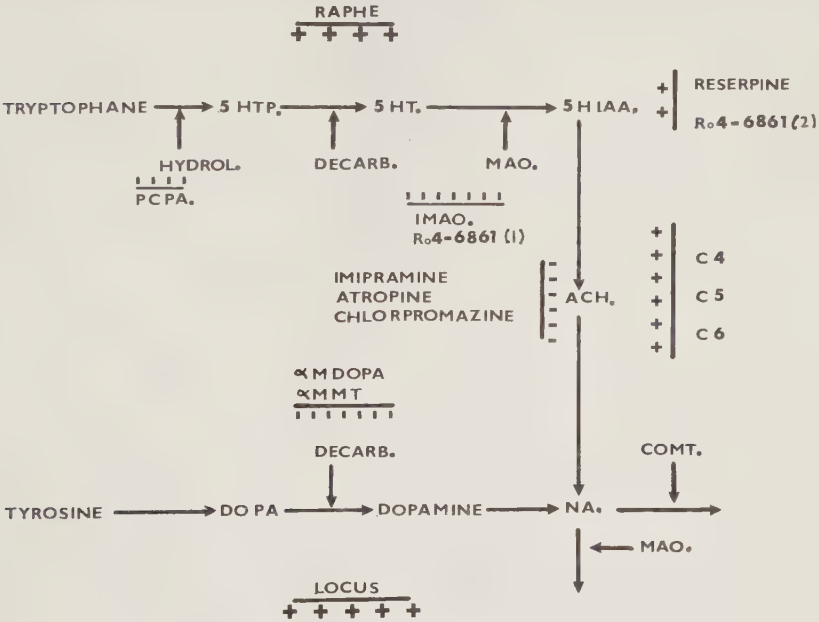


Figure 35

SCHEMA BIOCHIMIQUE

+++++++ action mobilisatrice
----- action inhibitrice
PCPA para chloro phényl alanine

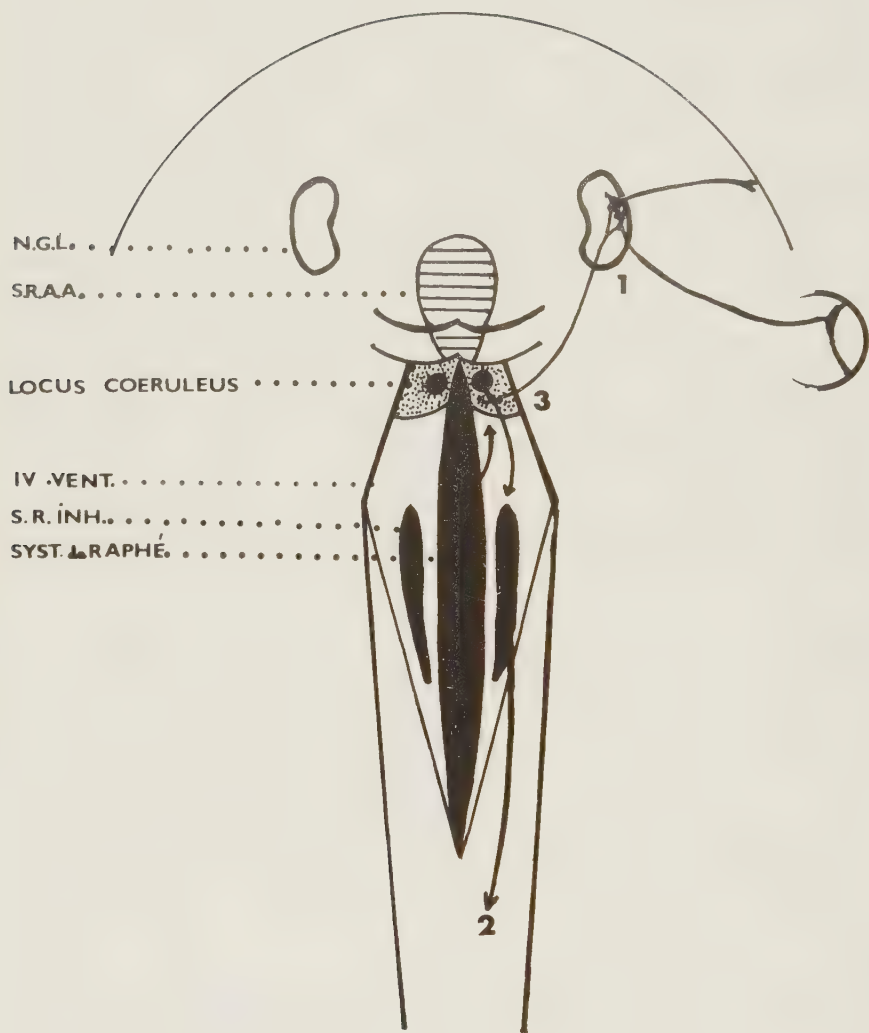


Figure 36

SCHEMA ANATOMIQUE.

- 1 - Terminaisons monoaminergiques agissant sur le système visuel.
- 2 - Inhibition active du tonus musculaire.
- 3 - Zone d'origine des phénomènes phasiques ascendants.

Nous convenons enfin que notre essai de synthèse finale laisse encore de nombreuses questions sans réponses :

- quelles sont les causes de la mise en jeu périodique du système sérotonergique du Raphé ?

- quels sont ses mécanismes intimes d'action au niveau du système d'éveil ? Ce dernier dépend-il, à son tour, d'un système catécholaminergique mé-sencéphalique ?

- enfin par quels mécanismes les terminaisons sérotonergiques ténocéphaliques déclenchent-elles la mise en jeu des ondes lentes corticifuges qui envahissent le tronc cérébral au cours du S.L. ?

Par contre il apparaît possible, d'après nos résultats, de postuler l'existence de deux modalités d'éveil et d'abaissement de la vigilance (voir figure).

EVEIL

- la première modalité d'éveil correspond à l'excitation de la réticulée activatrice ascendante (représentée par les stimulations sensorielles, la stimulation directe de la formation réticulée, les amphétamines et peut-être la DOPA.) C'est un éveil agité, avec mydriase intense, qui nécessite des stimulations rapprochées (ou des doses de plus en plus élevées d'amphétamines) pour contrecarrer l'action du système "hypnogène" sérotonergique.

- le deuxième type d'éveil, correspond à la suppression de ce dernier système (soit par inhibition de la synthèse de la sérotonine - parachlorophénylalanine - soit par destruction du système du raphé). C'est un éveil calme, durable avec une mydriase discrète.

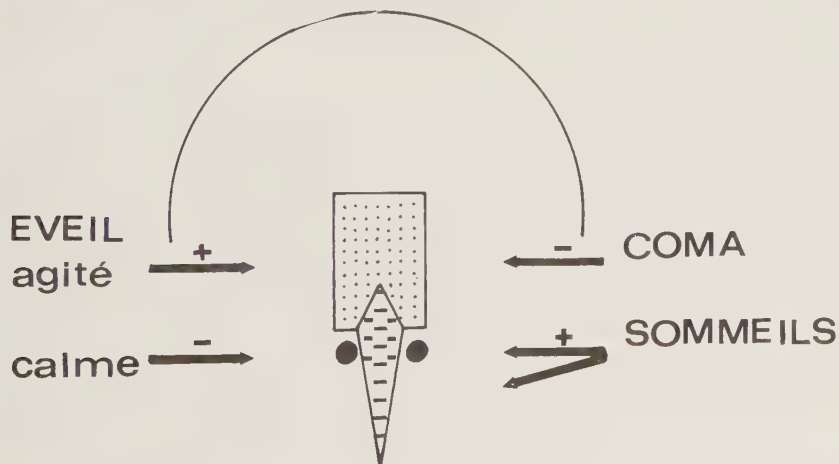


Figure 37

SCHEMA DES SYSTEMES D'EVEIL

ABAISSMENT DE LA VIGILANCE.

La première modalité est représentée par la mise en jeu active des systèmes "hypnogènes" du tronc cérébral. C'est la succession physiologique des deux états de sommeil telle que nous l'avons exposée ci-dessus.

La deuxième modalité constitue la narcose ou le coma (et non le sommeil). Elle s'observe toutes les fois que le système réticulé activateur ascendant est directement "inhibé", soit par une lésion mésencéphalique, soit par l'action de nombreuses drogues comme les narcotiques et les barbituriques. On conçoit alors que coma ou narcose puissent être encore modulés par les états de sommeil (comme cela est le cas après lésion de la formation réticulée mésencéphalique - JOUVET 1962 - ou lors de la narcose au Nembutal - JOUVET D. et DELORME 1965).



RESUME

1) Les aspects récents de la neurophysiologie des états de sommeil sont rappelés. Les structures nerveuses et les mécanismes responsables du sommeil lent (S.L.) et du sommeil paradoxal (S.P.) sont résumés.

2) Il est présenté d'abord une étude comportementale, E.E.G., et statistique des états de sommeil du chat adulte normal et pontique. Une méthode d'enregistrements polygraphiques continus de plusieurs jours à plusieurs semaines a permis d'établir que les différents états de vigilance étaient relativement stables et qu'il était ainsi possible d'en étudier les variations sous des influences pharmacologiques.

3) Après un bref rappel des métabolismes des monoamines cérébrales, il est envisagé :

- l'action des inhibiteurs de la synthèse des monoamines : la parachlorophényl alanine (qui bloque la synthèse de la sérotonine) entraîne un éveil calme et permanent, et des épisodes de narcolepsie lors de la récupération.

- l'action du 5-Hydroxytryptophane (qui augmente le taux de 5-Hydroxytryptamine) augmente le sommeil lent.

- l'action de la DOPA (précurseur des catécholamines) entraîne un éveil.

- l'action des mobilisateurs des monoamines, réserpine et dérivés de synthèse, qui suppriment le S.P., et font apparaître, pour la plupart, des décharges permanentes des phénomènes phasiques du S.P.

- les inhibiteurs des monoaminoxydases ont une action suppressive élective sur le S.P., ce qui laisse supposer qu'une étape nécessitant l'intervention des monoaminoxydases doit s'interposer entre le S.L. et le S.P.

- il a été également établi, par des méthodes histochimiques, que la suppression du S.P. par les IMAO, s'accompagnait d'une disparition de la coloration des MAO. au niveau du pont.

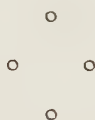
- L'administration prolongée (plusieurs semaines) de phényl-iso propyl hydrazine (inhibiteur des MAO.) est capable de supprimer électivement le S.P. pendant cette période. Lors de la récupération, il a été noté de nombreux épisodes narcoleptiques au cours desquels le S.P. fait suite directement à l'éveil.

- L'étape finale tonique semble dépendre d'un mécanisme cholinergique car elle est supprimée par l'Atropine, qui n'agit pas sur l'étape initiale phasique.

- Le rôle dévolu aux acides gras dans le déclenchement du S.P. a été étudié sur l'animal pontique. Il est montré que cette action s'effectue au niveau de l'étape finale du cycle S.L. - S.P. et est dépendante d'un facteur temporel.

- Un tableau comparant les actions des diverses drogues étudiées chez le chat avec les résultats obtenus chez l'homme est présenté.

- Enfin un essai de synthèse finale, tenant compte de l'existence de deux systèmes monoaminergiques dans le tronc cérébral, permet d'intégrer les résultats pharmacologiques, histochimiques et neurophysiologiques.



CONCLUSIONS

Une méthode d'enregistrements polygraphiques continus de plusieurs jours à plusieurs semaines a permis d'établir que les différents états de sommeil étaient relativement stables et qu'il était possible ainsi d'en étudier les variations sous des influences pharmacologiques.

Les états suivants ont été considérés dans cette étude : l'éveil, le sommeil lent (S.L.), l'étape transitionnelle sommeil lent + pointes ponto-géniculo-occipitales, et le sommeil paradoxal (S.P.).

Il a été montré que les drogues qui agissent sur le métabolisme des monoamines cérébrales, ont une action très nette sur les deux étapes de sommeil qui peut se résumer de la façon suivante :

-(a) l'augmentation de la sérotonine cérébrale (par injection de précurseurs ou par blocage du catabolisme) conduit à une augmentation du sommeil lent et à une diminution du sommeil paradoxal.

-(b) inversement la diminution de la sérotonine cérébrale (par blocage de sa synthèse ou par sa mobilisation élective) entraîne une augmentation considérable de l'éveil.

-(c) la mobilisation des monoamines par la réserpine entraîne l'apparition continue et élective de l'activité phasique du S.P. Cette activité est supprimée par une injection secondaire de 5-Hydroxytryptophane qui rétablit le sommeil lent et est augmentée par une injection de DOPA, qui rétablit le S.P. dans sa totalité.

-(d) l'action élective suppressive des inhibiteurs des monoaminoxydases sur le S.P. a été vérifiée et obtenue même après privation instrumentale élective de S.P.

-(e) l'étude histochimique des monoaminoxydases du tegmentum pontique révèle qu'il existe une corrélation entre leur disparition et la suppression du S.P. par les inhibiteurs des monoaminoxydases.

-(f) l'action de l'atropine et de l'éserine a permis de préciser le maillon cholinergique qui se place au niveau de l'étape finale tonique de l'organisation du S.P.

-(g) le rôle déclenchant des acides gras à chaîne courte a été envisagé chez l'animal pontique. Cette action ne semble pas seulement dévolue aux C_4 mais est le fait de la série des C_4 aux C_6 alors que les C_3 n'ont aucun effet. Les conditions temporelles d'action de ces corps sont précisées.

-(h) finalement une conception d'ensemble des états de sommeil, tirant partie d'autres résultats au Laboratoire, est présentée : le sommeil lent apparaît être en rapport avec la mise en jeu d'un système sérotonergique médian, situé au niveau des noyaux du raphé, tandis que le sommeil paradoxal mettrait en jeu une succession de mécanismes cholinergiques et catécholaminergiques au niveau de la partie latérale du tegmentum pontique (locus coeruleus).

o
o o
o

Le Président de la Thèse :

J.F. CIER

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 23 novembre 1966

VU, le Doyen

J.F. CIER

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université

P. LOUIS

- Inhibition de la synthèse des Monoamines :

	Nombre d'expériences	Nombre d'animaux	Dose (en mg/kg)	Voie d'injection	type de préparation	durée maximum d'enregistrement
alpha méthyl Dopa	8	4	200 à 300	I.P.	N.	48 h.
alpha méthyl méta Tyrosine	4	3	75 à 100	I.P.	N.	48 h.
parachlorophényl Alanine	4	4	100 à 300	I.P.	N.	300 h.

- Précurseur des Monoamines :

5 Hydroxytryptophane	17	10	30 à 75	I.P. I.V.	N.P.	48 h.
Dopa	10	7	30 à 75	I.P.	N.P.	48 h.
5 HTP + Dopa	11	6	30 à 50	I.P.	N.	48 h.

- Mobilisateurs des Monoamines :

Réserpine	42	36	0,5 - 0,25	I.P. I.V.	N.P.	17C h.
Nitoman	2	2	20 et 30	I.P.	N.	24 h.(+)
Ro 6861	10	4	5 à 25	I.P.	N.	170 h.
Ro 7654	2	2	15 à 25	I.P.	N.	48 h.
Ro 9040	3	2	15 à 40	I.P.	N.	48 h.
Réserpine + Dopa	12	9	30 - 50	I.P.	N.P.	72 h.
Réserpine + 5 HTP	8	5	30 - 50	I.P. I.V.	N.P.	72 h.
Réserpine + Dopa + 5 HTP	4	3	30 - 50	I.P.	N.	120 h.

- Inhibiteurs de la Monoaminoxidase :

Nialamide	17	10	2 à 50	I.P.	N.P.	240 h.
Iproniazide	7	3	80 à 100	I.P.	N.	

Tranlycypromine	2	1	2 à 5	I.P.	N.	48 h.
Phényl-iso-propyl-hydrazine	7	4	1 à 5	S.C.	N.	1150 h.
Réserpine + Nialamide	2	2	10	I.P.	N.	170 h.

- Acides gras :

Gamma OH + GBL	179		50 à 200	I.P. I.V.	N.P.	
Propionate	12	3	1 à 3	I.V.	P.	
Butyrate et Isobutyrate	12	5	2 à 2,5	I.V.	P.	
Valerate et Isovalerate	6	2	1,5 à 2	I.V.	P.	
Gamma valerolactone	4	2	2	I.V.	P.	
Caproate	3	2	0,5	I.V.	P.	
Nialamide + G.O.H.	6	3	50	I.V.	N.P.	
Atropine + G.O.H.	4	3	50	I.V.	N.P.	

- Substances cholinergiques :

Esérine	3	2	0,05	I.P.	N.	24 h.
Atropine	6	3	1	I.P.	N.P.	48 h.
Réserpine + Esérine	4	4	0,05	I.P.	N.	48 h.
Réserpine + Atropine	4	4	1	I.P.	N.	48 h.

- Autres expériences :

Sérum physiologique	20	8	2 à 3cc	I.P. I.V.	N.P.	
Chlorpromazine	2	2	5 à 10	I.P.	N.	72 h.
Pentobarbital	17	4	35	I.P.	N.	72 h.
Imipramine	3	2	20 à 40	I.P.	N.	72 h.
A.C.T.Z.	10	5	50 à 200	I.P.	N.P.	24 h.
(Amphétamine)	5	3	2	I.P.	N.	48 h.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie complète de toutes les publications récentes concernant le Sommeil peut être trouvée in :

Bibliography of Recent Sleep and Dream Research - Association for the Psychophysiological Study of sleep - A. RECHTSCHAFFEN, Sleep. Lab. of the University of Chicago - 1966.

- AXELROD J, TOMCHICK R : Activation and inhibition of adrenalin metabolism. *Nature*, 1959, 184, 20-27.
- BALZER H, HOLTZ P, PALM, D. Reserpin und 4-Aminobuttersäuregehalt der Gehirns. *Experientia*, 1961, 17, 38.
- BEIN H J : The pharmacology of Rauwolfia. *Pharmacol. Rev.* 1956, 8, 435.
- BENDA P, PERLES R : Etude expérimentale de l'abaissement de la vigilance par la 4-Butyrolactone. *C.R. Acad. sc.* 1960, 251 ; p. 1312.
- BENOIT O. : Activité unitaire du nerf optique, du corps genouillé latéral et de la formation réticulaire durant les différents stades de sommeil. *J. Physiol. (Paris)*, 1964, 56, 259-262.
- BERTLER, A, ROSENGREN E. On the distribution of catecholamines in brain. *Acta Physiol. Scand.* 1959, 47 ; 350-361.
- BESSMAN S.P., SKOLNIK, S.J. : 4-hydroxybutyrate and 4-butyrolacton, Concentration in rat tissues during anesthesia. *Sciences* 1964, 143; 1405-1047.
- BESSMAN, S. P., FISHBEIN W.N. : 4-hydroxybutyrate, a normal brain metabolite. *Nature*, 1963, 200, 1207-1208.
- BIZZI E., BROOKS D.C. : Functional connections between pontine reticular formation and lateral geniculate nucleus during deep sleep. *Arch. Ital. Biol.* 1963, 101, 666-681.
- BOGDANSKI D.F., WEISSBACH H., UDENFRIEND S. Pharmacological studies with the serotonin precursor 5 HTP. *Feder Proceed.* 1956, 15, 402.

- BOGDANSKI D.F., SULSER F., BRODIE B.B. Comparative action of reserpin, tetrabenazine and clorpromazine on central para sympathetic activity ; effects on pupillary and lacrimation in rabbit and on salivation in dog. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1961, 132, 176.
- BOVET J. Action de quelques drogues sur le cycle de sommeil de l'Homme. *Schweiz. Archiv. Neurology Psychiatry* in Press.
- BOWERS M.B., HARTMANN E.L. FREEDMAN D.X. Sleep deprivation and brain acetylcholine. *Science*, 1966, 153, 1416-1417.
- BRADLEY P.B., ELKES J. - The effects of atropin hyosciamine, physostigmine, and neostigmine on the electrical activity of the brain of the cat. *J. Physiol. (LONDON)* 1953, 120, 14-15.
- BRADLEY P.B., HANCE A.J. - The effects of chlorpromazine and methopromazine on the electrical activity on the brain in the cat. *EEG. Clin. Neurophysiol.* 1957, 9, 191-215.
- BRODIE B.B., OLINS J.S. Possible interrelationship between release of brain norepinephrine and serotonin by reserpine. *Science*, 1957, 125, 1293.
- BRODIE B.B., PLETSCHER A., SHORE P.A. Evidence that serotonin has a role in brain function. *Science*, 1955, 122, 968.
- BRODIE B.B., PLETSCHER A. SHORE P. A. Possible role of serotonin in brain function and in reserpine action *J. Pharmacol.*, 1956, 116, 9.
- BRODIE B.B., COSTA E. Some current views on brain monoamines. *Monoamines et Systeme Nerveux Central Symposium Bel-Air 1961 Genève Georg et Cie.*
- BURN J.H., RAND M.J. Acetylcholine in Adrenergic transmission. *J. Rev. Pharmacol.* 1965, 5, 163-182.
- CARLSSON A., ROSENGREN E., BERTLER A., NILSSON J. Effect of reserpine on the metabolism of catecholamines *Psychotropic drugs*, Elsevier ; Amsterdam, 1957, 363-373
- CARLSSON A., LINDQUIST M., MAGNUSSON T., WALDECK B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain *Science*, 1958, 127, 471.
- CIER A., RIOTTE M., JOUVET M., SCHMITT M., DUCA P. 4-butyrolactone et perméabilité cellulaire *C.R. Soc. Biol.* 1966, 160, 126-129.
- COSTA E. The role of serotonin in neurobiology. *Neurobiology*, 1960, 2, 175-227.

- COUTEAUX R., BOUCHAUD C., GAUTRON J. Données histochimiques sur l'inhibition *in vitro* et *in vivo* des monoaminoxydases Act. Pharmacol. 1965, 18, 33-68.
- DAHLSTROM A., FUXE K. Evidence for the existence of monoamine -containing neurons in the Central Nervous System. Acta Physiologica Scand. 1964, 62, 232.
- DAHLSTROM A., FUXE K. Evidence for the existence of monoamine nervous in the Central Nervous System. Acta. Physiologica Scand. 1965, 64, 247.
- DA PRADA M., BARTHOLINI G., PLETSCHER A. Effect of monoamine liberators on the metabolism of 5 hydroxytryptamine in blood platelets Biochemical. Pharmacology, 1965, 4, 1721-1726.
- DELANGE-WALTER H., CASTAN P., CADILHAC J., PASSOUANT P. EEG study of night sleep in the child. Considerations on stage IV or the stage of dreaming. Electro. and Clinical Neurophysiology 1962, 14, 138.
- DELORME F., VIMONT P., JOUVET D., JOUVET M. Etude statistique du cycle veille - sommeil chez le chat C.R. Soc. Biol. 1964, 158, 11, 2128.
- DELORME F., JEANNEROD M., JOUVET M. Effets remarquables de la Reserpine sur l'activité EEG. phasique ponto-géniculo-occipitale C.R. Soc. Biol. 1965, 159 4, 900.
- DELORME F., RIOTTE M., JOUVET M. Conditions de déclenchement du S.P. par les acides gras à chaîne courte chez le chat pontique chronique C.R. Soc. Biol. 1966. 160, 6.
- DELORME F., FROMENT J. L., JOUVET M. Action d'un inhibiteur de la sérotonine (la parachlorophénylalanine) sur les différents états de vigilance - en préparation.
- DEMENT W. C., KLEITMAN N., Cyclic variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body mobility, and dreaming. Electro. and Clinical Neurophysiology 1957, 9, 673-690.
- DEMENT W. Eye movements during sleep The oculo-motor system. Harper and Row New-York 1964.
- DOMINO E. F., YAMAMOTO K., Nicotine : effect on the sleep cycle of the cat Science 1965, 150, 637-638.
- DE ROBERTIS E., GERSCHENFELD H. M. Submicroscopic morphology and function of glial cells. Int. Rev. Neurobiol. 1961, 3, 1.

- DUBROCARD S. Contribution à l'étude de l'action dépressive central de la 4-butyrolactone - Thèse Pharmacie Lyon 1965.
- EDSTROM R. Recent developments of the blood-brain barrier concept, *Int. Rev. Neurobiol.* 1964.
- FEINBERG I., KORESKO R.L., GOTTLIEB F., WENDER P.H. Sleep electroencephalographic and eye movements patterns in schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry* 1964, 5, 44-53.
- FELLMANN J.H. *Enzymologia* 1959, 20, 366.
- FULLER R.W., HINES C.W. MILLS J. Lowering of brain serotonin level by chloramphetamines *Biochem Pharmac.* 1965, 4, 483-488.
- FREEDMAN D.X., GIARMAN N.J. Brain amines, Electrical activity and behavior. *Neuropharmacol. aspects* 1966 ; 198, 243.
- FUXE K. Distribution of monoamine nerve terminals in the Central Nervous System. *Acta Physiol. Scand.* 1965, 64, 247.
- GADDUM J.H., VOGT M. Some central action of 5HT and various antagonists. *Brit. J. Pharmacol.* 1956, 11, 175-179.
- GARATTINI S., VALZELLI L. Serotonin Elsevier edit., Amsterdam 1965.
- GARATTINI S., VALZELLI L. Biochemistry and pharmacology of serotonin in the central nervous system in mono amines et système nerveux central. Genève 1962, Georg et Cie.
- GEORGE R., HASLETT W.L., JENDEN D.J. Acholinergic mechanism in the brainstem reticular formation induction of paradoxical sleep. *Int J. Neuropharmacol.* 1964, 3, 541-552.
- GIARMAN N.J., SCHANBERG S., The intracellular distribution of 5HT in the rats brain. *Biochem. Pharmacol.* 1959, 1, 301-306.
- GIARMAN N.J., SCHMIDT K.F. Some neurochemical aspects of the depressant action of gamma butyrolactone on the central nervous system. *Brit. J. Pharmacol.* 1963, 20, 563-568.
- GIARMAN N.J., ROTH R.H. Differential estimation of gamma-butyrolactone and gamma-butyrohydroxy-butyric acid in rat blood and brain. *Science* 1964, 145, 583-584.
- GIBBS F.A., MATHY G.L., Effects on the electrical activity of the cortex of certain depressant and stimulant drugs. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1943, 78 ; 1-10.

- GLOWINSKI J., KOPIN J.I., AXELROD J. Metabolism of norepinephrine in the rat brain J. Neurochemistry, 1965, 12, 25-30.
- GLUCKMAN M.I., Cerebral free and bound serotonin (5HT) after iproniazid and reserpine Fed. Proc. 1960, 19, 265.
- GOLDBERG L.I., DA COSTA F.M., OZAKI M. Nature 1960, 188, 502.
- GOLDEN C.B., Contribution à l'étude de l'anesthésie générale par le Nembutal chez les petits carnivores domestiques. Thèse veterinaire Alfort 1952.
- GORI E., la farmacologia del sonno Symposium sul sonno. Atti della Societa Lombarda di Science Medico Biologiche 1958, 13.
- GREEN H., SAWYER J.L., Biochemical - pharmacological studies with 5 HT precursor of serotonin in BIOGENIC AMINES HIMWICH Editor, Elsevier Amsterdam 1964.
- HARTMANN E.L., The D-state : a review and discussion of studies on the physiologic state concomitant with dreaming. New England J. of Medicine 1965, 273, 30-35.
- HERNANDEZ-PEON R. Central neuro-humoral transmission in sleep and wakefulness. Progress in Brain Research. 1965, 18, Elsevier, Amsterdam.
- HESS W.R., KOELLA W.P., AKERT K., Cortical and subcortical recording in natural artificially induced sleep in cats Electroencephalog. Clin. Neurophysiol., 1953, 5, 75-90.
- HESS S.H., WEISSBACH H., REDFIELD B.G., UDENFRIEND S. The relation ship between iproniazid metabolism and the duration of its effect on MAO. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1958, 124, 189-193.
- HESS S.H., OZAKI M., UDENFRIEND S. The pharmacologist. 1960, 2, 81.
- HIEBEL G., BONVALLET M., HYVE P., DELL P. Analyse neurophysiologique de l'action centrale de la d-amphetamine (Maxiton) Sem. des Hopit. 1954, 30, 1880-1887.
- HIMWICH H.E., RINALDI F. Brain mechanism and drug action C.C. THOMAS Springfield, Illinois 1957, 15-44.
- HIMWICH H.E. HIMWICH W.A. Biogenic Amines. Progress in brain research Elsevier publishing cie Amsterdam 1964.
- HISHIKAWA, Y., KENJI-NAKAI, IDA H., KANEKO Z. The effect of Imipramine, Desmethylinipramine and chlorpromazine on the sleep-wakefulness cycle of the cat.

électro-Clin - Neurophysiol, 1965, 19, 518-521.

HOLZBAUER M., VOGT M., Depression by Reserpine of the noradrenaline concentration in the hypothalamus of the cat. J. Neurochem. 1956, 1, 8.

JEANNEROD M., Organisation de l'activité électrique phasique du sommeil paradoxal. Thèse Médecine LYON 1965. L.M.D. édit.

JEANNEROD M., DELORME F., JOUVET M. Modulation des réponses évoquées visuelles au cours de l'activité phasique provoquée par la Résérpine. C.R. Soc. Biol. 1965, 159 ; 1718.

JEWETT R.E., NORTON S. Effect of some stimulant and depressant on sleep cycles of cats Exp. Neurology, 1956, 15, 463-474.

JOUANY J.M., GERARD J., LABORIT H. Comparaison des actions hypnogènes et protectrices vis à vis de certains agents convulsivants des sels de sodium des acides butyrique et 4-hydroxybutyrique. C.R. Soc. Biol. 1960, 154, 1206.

JOUANY J.M., GERARD J., BROUSSE B., REYNIER M., ORSETTI A., VERMUTH C., BARON C., Pharmacologie comparée des sels de l'acide butyrique et de l'acide 4-hydroxybutyrique, Rev. Agress. 1960, 1, 417-426.

JOUVET D., VIMONT P., DELORME F., JOUVET M. Etude de la privation sélective de la phase paradoxale de sommeil chez le chat. C.R. Soc. Biol. 158, 756.

JOUVET D., DELORME F., JOUVET M. - Evolution des signes électriques du sommeil paradoxal au cours de la narcose au Pentobarbital. C.R. Soc. Biol. 1965, 159, 387.

JOUVET M., MICHEL F. Corrélations électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique. C.R. Soc. Biol. 1959, 153, 422-425.

JOUVET M., MICHEL F., COURJON J. Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. C.R. Soc. Biol. 1959, 153, 1024-1028.

JOUVET M., DECHAUME J., MICHEL F. Etude des mécanismes du sommeil physiologique. Lyon- Médical 1960, 38.

JOUVET M., CIER A., MOUNIER D., VALATX J.L. Effets du 4-butyrolactone et du 4-hydroxybutyrate de sodium sur l'EEG et le comportement du chat C.R. Soc. Biol. 1961, 155, 1313-1316.

- JOUVET M. Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique Arch. Ital. Biol. 1962, 100, 125-206.
- JOUVET M., JOUVET D., VALATX J.L. Etude du sommeil chez le chat pontique chronique - sa suppression automatique. C.R. Soc. Biol. 1963, 157, 845-849.
- JOUVET M., DELORME F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. C.R. Soc. Biol. 1965. 159, 895.
- JOUVET M., JEANNEROD M., DELORME F. Organisation du système responsable de l'activité phasique au cours du S.P. C.R. Soc. Biol. 1965, 159, 1599.
- JOUVET M., VIMONT P., DELORME F. Suppression élective du sommeil paradoxal chez le chat par les inhibiteurs des monoaminoxydases C.R. Soc. Biol. 1965, 159, 1595.
- JOUVET M., BOBILLIER P., PUJOL J.F., RENAULT J. Diminution parallèle des états de sommeil et de la sérotonine cérébrale par lésion du Système du Raphé chez le chat. C.R. Acad. Sc. in press.
- JOUVET M., RENAULT J. Insomnies persistantes par destruction des Noyaux du Raphé - C.R. Soc. Biol. 1966.
- JOUVET M., Cataplexie et sommeil paradoxal reflexe chez le chat pontique. C.R. Soc. Biol. 1965, 159, 383.
- JOUVET M. Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil C.N.R.S. 1965, n° 127, 394-442.
- JOUVET M. Paradoxical sleep - A study of its nature and mechanism. Prog. in Brain Res. 1965, 18, 20-61.
- JOUVET M. Etude électrophysiologique et neuropharmacologique des états de sommeil. Acta. Pharmacol. 1965, 18, 109-173.
- KAWAKAMI M., SAWYER C.H. Induction of behavioral and electroencephalographic changes in the rabbit by hormone administration on brain stimulation Endocrinology 1959, 65, 631-643.
- KHAZAN N., BAR N., SULMAN F.G. The augmentative role of cholinergic stimulation in paradoxical sleep. Int. J. Neurophysiol. in press.
- KHAZAN N., SULMAN F.G. Effect of Imipramine on paradoxical sleep ; Psychopharmacologia 1966, 10, 89-95.
- KLEIN M. Etude polygraphique et phylogenetique des états de sommeil. Thèse Médecine Lyon 1963 Bosc édit.

- KLERMAN G.L., COLE J.O. Clinical pharmacology of Imipramine and related antidepressant compounds Pharmacol. Rev. 1965, 17, 101-141.
- KOE K.B., WEISSMANN A. The effect of p. chlorophenylalanine on serotonin metabolism. Department of Pharmacology. Medical Research Laboratories Chas. Pfizer & Co., Inc. Groton Connecticut.
- LABORIT H., JOUANY J.M., GERARD J., FABIANI F. Sur un substrat métabolique à action centrale inhibitrice, le 4-hydroxybutyrate de Na Press. Med. 1960, 68, 1867-1869.
- LABORIT G. Pharmacologie du Gamma OH Agress. 1962,2.
- LAIRY G.C., BARTE H., GOLSTEINAS L., RIDJANOVIC. Le sommeil de nuit des malades mentaux. Etudes des bouffées délirantes in Sommeil de nuit normal et pathologique 1965, 353-381. Masson et Cie Paris.
- LANGEMAN H. Brit. J. Pharmacol. 1951, 6, 318-324.
- LAPINE I.P. Caracteristiques pharmacologiques de l'Imipramine Therapie 1964, 19, 1107-1133.
- LEDER I.X., TISSOT R. Modification de l'activité électrique cérébrale du lapin sous l'effet de micro-injections de précurseurs des monoamines dans les structures somnogènes bulbaires et pontiques. Electro. and Clin. Neurophysiol., 1966, 20, 370-381.
- LEUSEN I., LACROIX E., DEMEESTER G. Quelques propriétés pharmacodynamiques de la tétrabénazine, substance liberatrice de la serotonine. Arch. Int. Pharmacodyn. 1959 ; 119, 225.
- LEUSEN I. Actions neurophysiologiques des mobilisateurs des monoamines et des inhibiteurs des monoaminoxydases Symposium Bel-Air Genève 1962 Georg et Cie.
- LEVY J. Dérivés des hydrazides et des hydrazines inhibiteurs de la monoaminoxidase. Mecanismes évoqués pour justifier leurs effets pharmacologiques Actua. Pharmac. 1961, 14, 125-173.
- LEVY J., MICHEL-BER E. Commentaires sur l'interprétation pharmacologique des effets cliniques spécifiques et secondaires des inhibiteurs de la MAO. Act. Pharm. 1965, 181, 241-288.
- LIPPMANN W., WIHNICK M. Effect of Dl-p-chloro-N-méthylamphetamine on the concentration of monoamines in the cat and rat brain and rat heart. Science 1965, 4, 849-857.

- LIPTON M. A., GORDON P. The effect of reserpine on free and bound serotonin in the rat brain Abstr. of Meeting Amer. Soc. Pharmacol. and Exp. Therap. 1958, 22.
- LOOMIS A. L., HARVEY E. N., HOBART G. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials J. Exp. Psychol. 1937, 21 127-144.
- MAC-LEAN P. D., FLANIGAN S., FLYNN J. P., KIM C. STEVENS J. R. Hippocampal function: tentative correlation of conditioning, EEG, drug and radiographic studies. Yale J. Biol. and Med. 1955, 28, 330.
- MATSUMOTO J., JOUVET M. Effets de Réserpine, Dopa, et 5HTP sur les deux états de sommeil C.R. Soc. Biol. 1964, 158, 2137-2140.
- MATSUZAKI M., TAKAGIM., TOKIZANE T. Paradoxical phase of sleep : its artificial induction in the cat by sodium butyrate. Science 1964, 146, 1328.
- MICHEL F., RECHTSCHAFFEN A., VIMONT P. Activité électrique des muscles oculaires extrinsèques au cours du cycle veille-sommeil C.R. Soc. Biol. 1964, 158, 106-108.
- MIKITTEN T. M., NIEBYL P., HENDLEY L. D. E. E. G. desynchronisation during behavioral sleep associated with spikes discharges for the thalamus of the cat Fed. Proc. 1961, 20, 237.
- MORUZZI G. The historical development of the deafferentation hypothesis of sleep Proc. Amer. Phil. Soc. 1964, 108, 19-28.
- MOURET J. Les mouvements oculaires au cours du sommeil paradoxal. Thèse Médecine Lyon 1964.
- OSWALD I., ASHEROFT G. W., ECCLESTON D. G., EVANS J. I., LEGASSAICKE J., RISTON B. The clinical state, nocturnal sleep and amine metabolism of a tranlycypromine (Parnate) addict Brit. J. Psychiat. 1965, 111, 357-364.
- PAASONEN M. K., VOGT M. The effect of drugs on the amount of substance P and 5HT in mammalian brain J. of Physiol. 1956, 131, 617.
- PASSOUANT P., SCHWAB R. S., CADILHAC J. Narcolepsie cataplexie. Etude du sommeil de nuit et du sommeil de jour Rev. Neurol. 1964, 111, 415-426.
- PLETSCHER A., SHORE P. A., BRODIE B. B. Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action Science 1955, 122, 374-375.

- PLETSCHER A., SHORE P.A., BRODIE B.B. Serotonin as a mediator of reserpine action in brain. *J. Pharmacol.* 1956, 116, 84-89.
- PLETSCHER A., BESENDORF H., GEY K.F. Depression of norepinephrine and 5HT in the brain by benzoquinolizine derivatives *Science* 1959, 129, 844.
- PLETSCHER A., GEY K.F. Drug-induced alterations of the metabolism of cerebral monoamines. Symposium Bel-Air Genève 1962, Georg et Cie.
- PLETSCHER A., GEY K.F. Action of Imipramine and amitriptyline on cerebral monoamines as compared with chlorpromazine. *Med. Exp.* 1962, 6, 165-168.
- PLETSCHER A., BURKARD W.P., BRUDERER H., GEY K.F. Decrease of cerebral 5HT and 5HIAA by an arylalkylamine. *Science* 1963, 11, 828-833.
- PLETSCHER A., BARTHOLINI G., BRUDERE H., BURKARD W.P., GEY K.F., Chlorinated arylalkylamines affecting the cerebral metabolism of 5HT. *J. of Pharmacol. Exp. Therap.* 1964, 145.
- PLETSCHER A., DA PRADA M., BARTHOLINI G., BURKARD W.P., BRUDERER H. Two types of monoamines liberation by chlorinated aralkylamines *Sciences* 1965, 4, 2301-2308.
- PLETSCHER A., DA PRADA M., BURKARD W.P., BARTHOLINI G., STEINER F.A., BRUDERER H. Aralkylamines with different effects on the metabolism of aromatic monoamines *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1966 in press.
- PLUMMER A.J., EARL A., SCHNEIDER A., TRAPOLD J., BARRETT W., Pharmacology of Rauwolfia alkaloids including reserpine. *Amer N.Y. Acad. Sci.* 1954, 59, 8-21.
- PLUMMER A.J., SHEPPARD H., SCHULERT A.A. The metabolism of reserpine in Psychotropic drugs, Elsevier, Amsterdam 1957, 350-362.
- POMPEIANO O., MORRISON A.R. Abolition of the rapid eye movement periods of desynchronized sleep induced by vestibular lesions *Bollet Soc. Ital. Sperimentale* 1965, 41, 935-937.
- PORTER C.C., TOTARO J.A., LEILY C.M. *The Pharmacologist* 1960, 2, 81.
- QUINN G.P., SHORE P.A., BRODIE P.A. Biochemical and Pharmacological studies of RoI, 9569 (tetrabenazine), a non-indole tranquilizing agent with reserpine-like effects *J. Pharmacol. and Exp. Therap.* 1959, 127, 103.

- RECHTSCHAFFEN A., WOLPERT E., DEMENT W.C., MITCHEL S., FISHER C. Nocturnal sleep of narcoleptics EEG. *Cliniq. Neurophysiol.* 1963, 15, 599-609.
- RESNICK D., KRUS D., RASKIN M., FREEMAN H. Reserpine action in subjects treated with monoaminoxidases inhibitors. *Arch. Gen. Psych.* 1963, 8, 481-485.
- RHEINBERGER M., JASPER H. Electrical activity of cerebral cortex in the unanesthetized cat *Amer. J. Physiol.* 1937, 119, 186-196.
- RIBEREAU-GAYON P., SAPIS J.C. Sur la présence dans le vin, de tyrosol et de 4-hydroxybutyrate. *C.R. Acad. SC. Paris* 1965, 261, 1915.
- RICHTER D., CROSSLAND J. Variation in acetylcholine content of brain with physiologic state *Amer. J. Physiol.* 1959, 159, 247-255.
- ROSSI G.F., MINOBE K., CANDIA O. An experimental study of the hypnogenic mechanisms of the brain stem. *Arch. Ital. Biol.* 1963, 101, 470-492.
- RUBIN B.A., GIARMAN N.J. The therapy of experimental influenza in mice with antibiotic lactone and related compounds *Yale J. Biol. Med.* 1947, 19, 1017-1022.
- SAMSON F.E., DAHL N., DAHL D.R. A study on the narcotic action of the short chain fatty acids. *J. Clin. Invest.* 1956, 35, 1291-1298.
- SAMSON F.E., DAHL N. Coma produced by injection of short chain fatty acids *Fed. Proc.* 1955, 14, 129.
- SAWYER C.H., KAWAKAMI M., MARKEE J.E., EVERETT J.W., Physiological studies on some inter actions between the brain and the pituitary-gonad axis in the rabbit. *Endocrinology* 1959, 65, 614-668.
- SCHWARTZ B.A., FISHGOLD H. Introduction à l'étude polygraphique du sommeil de nuit. *Vie Médicale* 1960, 39, 46.
- SHEPPARD H., TSIENWEN HUI., SIGG E.B., LUCAS R.A., PLUMMER A.J. The metabolism of reserpine C 14 concentration vs-time in the brain and other tissues of rats and guinea-pigs. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1957, 113, 160.
- SHIMIZU N., MORIKAWA N., OKADA M. Histochemical studies of monoamine oxydase of the brain of rodents *Z. Zellforsch.* 1959, 49, 389-400.
- SHORE P.A., BRODIE B.B. Effect of iproniazid on brain levels of norepinephrine and serotonin *Science*, 1958, 127, 704.

- SNYDER F. The organismic state associated with dreaming in N.S. Greenfields & W.C. Lewis, *Psychoanalysis and current biological thought*, The Univer of Wisconsin Press P. 275-315. Madison, Wisconsin.
- SOURKES T.L. Inhibition of dihydroxyphenylalanine decarboxylase by derivatives of phenyl alanine. *Arch. Biochem. Biophys.* 1954, 51, 544.
- STERMAN M.B., KNAUSS T., LEHMANN D., CLEMENTE C.D. Circadian sleep and waking patterns in the laboratory cat. *Elect. Encephalog. Clin. Neurophysiol.* 1965, 19, 509-517.
- TISSOT R. The effects of certain drug on the sleep cycle in man. in K. AKERTS., C. BALLY. and J.P. SCHADE, *Sleep mechanisms*, 1965, 175-177, Elsevier, Amsterdam.
- TISSOT R. Monoamines et Système Nerveux Central. Thèse Médecine n° 2770, Genève, 1961.
- UDENFRIEND S., WEISSBACH H., BOGDANSKI D.F., Increase in tissue serotonin following administration of its precursor 5HTP. *J. Biol. Chem.* 1957, 224, 803-810.
- UDENFRIEND S., WEISSBACH H., BOGDANSKI D.F., Effect of Iproniazid on serotonin metabolism in vivo. *J. Pharmacol.* 1957, 120, 255-260.
- VALATX J.L. Ontogénèse des différents états de sommeil. Thèse Médecine Lyon 1963.
- VIMONT-VICARY P. La suppression des différents états de sommeil. Thèse Médecine 1965, L.M.D.
- VOGEL C. Studies on psychophysiology of dreams : the dreams of narcolepsy A.M.A. *Arch. General. Psychiat.* 1960, 3, 421-428.
- WADA J.A., MAC GEER E.G., Central aromatic amines and behavior. *Arch. Neurology*, 1966, 14, 129-142.
- WEBB A.D., RIBEREAU-GAYON P., BOIDRON N.J., C.R. Acad. Agrc 1963, 49, 115.
- WEISSBACH H., LOVENBERG W., REDFIELD B.G., UDENFRIEND S. In vivo metabolism of setotonin, and tryptamine effect of monoamine oxydase inhibition. *J. Pharmacol.*, 1961, 131, 26-30.
- WESTERMANN E., BALZER H., KNELL J. *Arch. Exp. Path. Pharmacol* 1958, 234, 194.
- WHITE R.P., SAMSON F.E., Effects of fatty acid anions on the EEG. of unanesthetized rabbits *Amer. J. Physiol.* 1956, 186, 271-274.

- WIKLER A. Pharmacologic dissociation of behavior and EEG "sleep patterns" in dogs : Morphine, N-allylmorphine and atropine. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 1952, 79, 261-265.
- ZELLER A. Mono amine oxydase in Symposium Bel-Air 1962, Genève, Georg et Cie.



TABLE DES MATIERES

	pages
INTRODUCTION	1
<u>PREMIER CHAPITRE -</u>	
METHODE.	11
- Principe de la méthode d'enregistrement	11
- Matériel et Méthode.	14
<u>DEUXIEME CHAPITRE -</u>	
RESULTATS.	21
- Aspects polygraphiques des états de vigilance chez l'animal normal et chez l'animal pontique.	21
- Etude Neuropharmacologique	32
- Inhibiteurs, Précurseurs et Mobilisateurs des Monoamines.	35
- Monoaminoxydases et Inhibiteurs des Monoami- noxydases	63
(Etude histochimique).	79
- Drogues à action cholinergique et anticholiner- gique.	85
- Action des acides gras à chaîne courte.	91
- Autres drogues.	105
- Sommeil Paradoxal et Activité Onirique	115

DISCUSSION GENERALE	117
- Existence de neurones monoaminergiques dans le système nerveux central.	118
- Monoamines et Sommeils	123
- Les mécanismes cholinergiques	135
- Le mystère des acides gras	137
- Essai de synthèse finale	141
RESUME	149
CONCLUSIONS	151
BIBLIOGRAPHIE	153



L.M.D.

99, av. de Saxe, LYON

Dépôt Légal - Décembre 1966

